Aus der Abteilung Laboratoriumsdiagnostik
der Stoffwechsel- und Hormonkrankheiten
Direktor: Professor Dr. D. Gupta, F. P. R. Path.
der Kinderklinik der Universität Tübingen

# PERIPHERE HORMONE UND IHRE BEZIEHUNG ZUM WACHSTUM BEI DER MÄNNLICHEN RATTE

## – eine querschnittliche Studie –

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
**der Zahnheilkunde**
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
**Hugo Stützle**
aus Riedlingen

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547612_0053

Aus der Abteilung Laboratoriumsdiagnostik
der Stoffwechsel- und Hormonkrankheiten
Direktor: Professor Dr. D. Gupta, F. P. R. Path.
der Kinderklinik der Universität Tübingen

# PERIPHERE HORMONE UND IHRE BEZIEHUNG ZUM WACHSTUM BEI DER MÄNNLICHEN RATTE

## – eine querschnittliche Studie –

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
**der Zahnheilkunde**
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
**Hugo Stützle**
aus Riedlingen

1983

| | |
|---|---|
| Dekan: | Professor Dr. W. Frommhold |
| 1. Berichterstatter: | Privatdozent Dr. M. B. Ranke |
| 2. Berichterstatter: | Professor Dr. D. Gupta |

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

Meiner Frau gewidmet

Inhaltsverzeichnis


1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

2. MATERIAL UND METHODEN
2.1. Versuchstiere
2.2. Blutabnahme
2.3. Vorbereitung des Untersuchungsmaterials
2.4. Messungen
2.4.1. Gewichtsmessung
2.4.2. Längenmessung
2.4.3. Wachstumsgeschwindigkeit
2.4.4. Wachstumshormonbestimmung
2.4.5. Somatomedinbestimmung
2.4.6. Testosteronbestimmung
2.4.7. Dehydroepiandrosteronbestimmung
2.4.8. Prolaktinbestimmung
2.4.9. Insulinbestimmung
2.5. Berechnung der Hormonkonzentrationen
2.5.1. Berechnung der Wachstumshormon-, Insulin-, Testosteron-, Dehydroepiandrosteron- und Prolaktinkonzentrationen
2.5.2. Berechnung der Somatomedinkonzentration

3. ERGEBNISSE
3.1. Längen/Gewichte sowie Wachstumsgeschwindigkeiten von Länge und Gewicht
3.2. Somatomedin
3.3. Wachstumshormon
3.4. Insulin
3.5. Dehydroepiandrosteron
3.6. Testosteron
3.7. Prolaktin

4. DISKUSSION

5. ZUSAMMENFASSUNG

6. TABELLARISCHER ANHANG

7. LITERATURVERZEICHNIS

# 1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Das hormonelle Geschehen als eine Hauptdeterminante der Entwicklung und des Wachstums wurde in den letzten Jahren immer näher erforscht. Dies gelang nicht zuletzt dadurch, daß die Methoden der Hormonbestimmung im Blutplasma, was ihre Durchführbarkeit und Genauigkeit betrifft, wesentlich verbessert werden konnten. Dadurch wurden wichtige, wachstums- und entwicklungsbeeinflussende Hormone entdeckt und ihre Wirkungen geklärt. Bei Patienten mit Störungen im Wachstum und in der Entwicklung konnten somit veränderte Sekretionsraten von Peptid- und Steroidhormonen den jeweiligen klinischen Syndromen zugeordnet werden. Mit zunehmender Erforschung wurde mehr und mehr klar, daß es sich bei dem hormonellen Geschehen um einen komplexen Vorgang im Körper handelt, an dem eine Vielzahl von Faktoren beteiligt ist und dessen Mechanismen, sei es die Hormonproduktion, die Änderung der Empfindlichkeit der Zielorgane oder der gesamte Regulationsprozeß, noch genügend Ansatzpunkte für Nachforschungen liefern.

Endokrinologische Untersuchungen an männlichen Ratten unter dem Aspekt der Entwicklung und des Wachstums vom präpubertären bis zum adulten Alter sind selten, wobei eine querschnittliche Studie mit gleichzeitiger Bestimmung von Gewicht, Nasen-Schwanz-Länge und multipler, wachstumsbeeinflussender Steroid- und Peptidhormone in Tagesabständen vom präpubertären bis zum adulten Entwicklungsstand bisher überhaupt nicht existiert. Eine ähnliche Studie von Hildebrand, (1981), bei der allerdings 10-Tagesintervalle und mehr sowie z.T. andere wachstumsbeeinflussende Hormone zugrunde gelegt wurden und die Längenentwicklung männlicher Ratten nicht beinhaltet, ist mir bekannt.

Die Literaturdurchsicht ergibt, daß v.a. die sexuelle Reifung unter dem Einfluß der Gonadotropine untersucht wurde. Doch wurde hierbei deutlich, daß hormonelle Parameter über eine Vielzahl komplexer Regelsysteme miteinander verschaltet sind und über ihre klassischen Funktionen hinaus noch vielgestaltige Wirkungen zeigen. Dies war Anlaß zu der vorliegenden Studie, die der genannten Komplexität hormoneller Funktionen im Rahmen der Entwicklung durch die bereits erwähnte querschnittliche Untersuchung Rechnung trägt.

Das Ziel der vorliegenden Studie und einer von Kleber, (1982) erstellten Arbeit über weibliche Ratten ist es, die hormonellen Veränderungen und die Entwicklung von männlichen Ratten zwischen dem 15. und 90.Alterstag möglichst zeitlich lückenlos darzustellen. Die Funktion wachstums- und geschlechtsrelevanter Hormone, ihre zeitlichen Veränderungen und wechselseitigen Beeinflussungen, d.h. der Wachstumsverlauf, seine Steuerung durch das Wachstumshormon, durch Insulin und Somatomedin, der Verlauf der Sexualhormone Testosteron und Dehydroepiandrosteron sowie deren Beziehung zum Wachstum soll erhellt werden. Ein weiterer Gedanke, den es zu erhärten gilt, formuliert sich in der Frage nach der zeitlichen Abhängigkeit zwischen der Änderung der Hormonkonzentration und der Wachstumsveränderung.

Die Untersuchungen an Ratten lassen zwar nur bedingt direkte Schlüsse auf den Menschen zu, dienen aber doch für ein besseres Verständnis der Regulationsvorgänge, vor allem des kindlichen Wachstums. Es ist das Ziel, aus diesen Tierversuchen Erkenntnisse über wachstumsbeeinflussende hormonelle Regulationsvorgänge und Wechselwirkungen, sowohl in Bezug auf ihr Ausmaß als auch auf ihren zeitlichen Verlauf, zu erhalten, deren Gültigkeit in gleicher oder ähnlicher Weise auch beim Men-

schen bestehen könnte. Bei all diesen Betrachtungen darf nicht vergessen werden, daß das Wachstum und die sexuelle Reifung nicht alleinig von den hier angeführten endokrinen Parametern bestimmt werden, sondern daß vor allem genetische Gegebenheiten und Umwelteinflüsse ein gewichtiges Wort mitzusprechen haben.

## 2. MATERIAL UND METHODEN

### 2.1. Versuchstiere

Für den Versuch wurden männliche, Albino-Wistar-Ratten der Firma Ivanovas, Kisslegg verwendet. Eine etappenweise Lieferung der Tiere über den gesamten Versuchszeitraum war aufgrund der begrenzten Aufnahmekapazität im Tierstall der Universitäts-Kinderklinik erforderlich. Vom jeweiligen Alterstag (15.-90.Tag) mußten für die Blutabnahmen (s.u.) immer genügend Tiere vorhanden sein. Die Tiere erhielten mindestens zwei Tage Zeit, um sich an Umgebung und an Menschenhand zu gewöhnen. Die Haltung im Käfig mit dem Muttertier schien uns bis zum 21.Tag angebracht, wobei etwa 20 Jungtiere pro Käfig gehalten wurden.Später mußte die Zahl der Tiere pro Käfig reduziert und der jeweiligen Körpergröße angepaßt werden, wobei am 90.Tag noch maximal drei Tiere pro Käfig gehalten wurden. Gefüttert wurde mit Fertigfutter (Standarddiät) der Firma Altromin GmbH, Lage/Lippe und täglich frischem Leitungswasser, beides ad libitum. Im Tierstall herrschten konstante Temperaturen von $23^{o}$-$26^{o}$C bei überwiegend künstlichem Licht von $6^{oo}$-$20^{oo}$Uhr.

### 2.2. Blutabnahme

In einem Vorversuch mußte vor allem bei den Jungtieren zunächst die ungefähr zu gewinnende Blutmenge pro Alterstag und Tier bestimmt werden, um damit die Anzahl der Tiere für den jeweiligen, in der Menge konstanten Tagesblutpool zur Bestimmung der Hormonparameter festlegen zu können. Die Dekapitation der zuvor betäubten

Tiere erwies sich in Bezug auf die erhaltene Blutmenge ergiebiger als die Herzpunktion. Um die Anzahl der Versuchstiere möglichst gering zu halten, wurde die Dekapitation so zum Mittel der Wahl. Die Betäubung der männlichen Ratten erfolgte durch einen kräftigen Schlag auf den Nasenrücken; die sofortige Dekapitation erfolgte mittels einer großen Schere, wobei der Kopf vollständig abgetrennt wurde. Das auslaufende Blut wurde über einen mit Heparin-Natrium (USP XVIII/125000E/ca 1g/ medoc GmbH) eingestrichenen Trichter in Polystrol-Röhrchen (Firma Sarstedt No 55/466) geleitet. Die zur Dekapitation herangezogenen Tiere benahmen sich unauffällig, was uns im Hinblick auf die Beeinflussung von Hormonkonzentrationen durch Streßsituationen als wichtig erschien. Bei den männlichen Ratten erfolgte die Dekapitation beginnend am 15.Alterstag im 2-Tagesrhythmus bis zum 21.Tag und von da an täglich fortlaufend bis zum 60.Tag; schließlich wurden noch 65, 70, 90Tage alte männliche Ratten dekapitiert. Die Tiere eines Alterstages, die für den jeweiligen Blutpool erforderlich waren, wurden zufallsmäßig aus einer entsprechenden Population gleichaltriger Tiere ausgewählt.

## 2.3. Vorbereitung des Untersuchungsmaterials

Nach beendeter Dekapitation wurde das gepoolte Blutvolumen bei 4000 U/min. zentrifugiert (M.Christ Zentrifuge Typ UJ 2). Das so pro Alterstag gewonnene männliche Blutplasma wurde in Mengen aufgeteilt, wie sie für die später folgenden Hormonbestimmungen erforderlich waren und tiefgefroren. Die Lagerung erfolgte bei $-20^{o}C$. Die Plasmaröhrchen des jeweiligen Alterstages wurden exakt beschriftet und somit Verfälschungen der Ergebnisse durch Verwechslungen völlig ausgeschaltet. Die tägliche Plasmagewinnung dauerte zirka drei bis

vier Stunden und erfolgte jeweils morgens ab $8^{00}$Uhr MEZ.

## 2.4. Messungen

Es wurden folgende Parameter gemessen: Körpergewicht (=G), Nasen-Schwanz-Länge (=L), die Plasmaspiegel von Somatomedin (=SM), Rattenwachstumshormon (=rGH), Insulin, Testosteron (=T), Dehydroepiandrosteron (=DHEA) und Prolaktin (=Prl) bei männlichen Albino-Wistar-Ratten zwischen dem 15.und 90.Alterstag. Um für die Hormonbestimmungen ein ausreichendes Blutvolumen und um repräsentative Mittelwerte für Gewicht und Länge zu erhalten, wurden je nach Alter zwischen 40 und 6 Tiere in einem Pool zusammengefaßt.

### 2.4.1. Gewichtsmessung

Die Gewichts- und Längenmessung ging der Dekapitation jeweils voraus. Mittels einer handelsüblichen Haushaltswaage (Fa.Seca) wurden die männlichen Ratten einzeln zwischen $8^{00}$und $9^{00}$Uhr MEZ gewogen. Die Waage und die Tiere selbst ließen eine Ablesegenauigkeit von +/- 0,5g zu.

### 2.4.2. Längenmessung

Der Gewöhnung der Ratten entsprechend wurden sie einzeln am Schwanz aus dem Käfig genommen und auf eine Meßlatte gelegt. Am Schwanzende und am Nackenfell die Tiere haltend konnte so am schonendsten auf +/- 0,5cm genau die Länge gemessen werden. Die Tiere zeigten sich durch die Prozeduren keineswegs alteriert, so daß

durch diese , der Dekapitation vorausgehenden Maßnahmen, streßbedingte Hormonkonzentrationsveränderungen unwahrscheinlich schienen.

### 2.4.3. Wachstumsgeschwindigkeit

Mit der größten Genauigkeit läßt sich die Wachstumsgeschwindigkeit männlicher Ratten als Durchschnittswert über ein 5-bzw.10-Tagesintervall ausdrücken. Der gesamte Versuchszeitraum wurde dazu in 44 5-Tagesintervalle bzw. 39 10-Tagesintervalle unterteilt,und die Differenz zwischen den Werten des Anfangs- und Endtages dieser Intervalle (in Gramm bzw. Zentimeter) durch 5 bzw. 10 dividiert. Man erhält somit eine durchschnittliche Wachstumsgeschwindigkeit in g/Tag bzw. cm/Tag.

### 2.4.4. Wachstumshormonbestimmung

Der Assay-Ansatz nach dem Prinzip eines Radioimmunoassays erfolgte nach Angaben des NIAMD mit einigen Modifikationen wie z.B. die Jodierung nach Ranke et al.,(1976). Anstelle einer Doppelantikörpermethode wurde Polyäthylenglykol nach der Methode von Desbuquois et al., (1971) zur Trennung von freiem und gebundenem Hormon verwendet. Der Assay wurde in einem Ansatz durchgeführt, wobei für jede Probe eine Doppelbestimmung erfolgte. Es folgt eine kurze Darstellung des Ablaufes der Assayprozedur:

- In jedes Polystrolröhrchen (Sarstedt 75mm, Ø 12mm) wurden 500ul Friedländer-Puffer (Zusammensetzung s. Anhang) gegeben.
- Für die Standardkurve wurden 50; 25; 12,5; 6,25; 3,125; 1,56; 0,78; 0,39ng NIAMD-Rat-GH-RP-1 in 100ul

Diluent, zur Plasmabestimmung 100ul Plasma, zur $B_o$-Bindung (s.Anhang) 100ul Diluent und zur Bestimmung der unspezifischen Bindung 200ul Diluent in Polystrolröhrchen pipettiert. Dazu wurden 100ul des 1.Antikörpers NIAMD-Antirat-GH-Serum III, im Assaypuffer auf 1:3200 verdünnt, in jedes Röhrchen - außer dem der unspezifischen Bindung - hinzugegeben.

- Das Reaktionsgemisch wurde am Rotamix-Mischgerät (Fa.Heidolph, Typ Reax 1R) geschüttelt und für 24h bei 4°C inkubiert.
- Als Trägerprotein wurden jeweils 50ul menschliches Serum hinzupipettiert.
- Nun wurde PEG 6000 in Puffer 25%ig (Fa.Merck-Schuchardt Nr.807491) im Verhältnis 1:1, also 850ul, zugegeben, geschüttelt, 2 Stunden bei Zimmertemperatur und 8h bei 4°C inkubiert.
- Es wurde bei 3200 U/min. für 30min zentrifugiert und der Überstand mittels Wasserstrahlpumpe (Marke Brand) abgesaugt, ohne das Präzipitat zu zerstören.
- Nochmals wurden 2ml Friedländer Puffer in jedes Röhrchen gegeben, und die unter Punkt 6 beschriebene Prozedur durchgeführt, wodurch die Genauigkeit des Assays verbessert werden konnte.
- Die Radioaktivität des Präzipitats wurde im Gamma-Zähler (Fa.Packard, Model A 800 CD) gemessen.
- Aus mitgeführten Referenzpräparaten wurde eine Standardkurve erstellt, an der die entsprechenden Hormonkonzentrationen abgelesen und in ng NIAMD-Rat-GH ausgedrückt werden konnten.

### 2.4.5. Somatomedinbestimmung

Zur Bestimmung des Somatomedins im männlichen Rattenplasma wurde ein Bioassay, modifiziert nach Phillips et al., (1974) und van den Brande et al., (1974a) ver-

wendet. An vier aufeinanderfolgenden Tagen wurde der definitive Assay als echte Doppelbestimmung in einem Ansatz durchgeführt. Im folgenden sei eine von uns modifizierte kurze Beschreibung der Prozedur angeführt; eine ausführliche Darstellung findet sich bei Breitner, (1981):

1.Versuchstag:
Das Knorpelgewebe wurde von der Metzgerei des Versuchsgutes Oberer Lindenhof/Universität Hohenheim in Reutlingen-Eningen jeweils montags gewonnen und sofort verwendet. Es entstammte den letzten drei am Sternum ansetzenden Rippenknorpeln von 3 bis 6 Monaten alten, frisch geschlachteten Inzuchtschweinen (Deutsches Landschwein). Damit das Knorpelgewebe nicht austrocknet, wurde es in einem Gefäß mit physiologischer Kochsalzlösung bei 4°C gelagert (Fa.B.Braun, Melsungen). Mittels einer Präparierschere und eines Fleischermessers wurde zunächst das umgebende Muskel- und Fettgewebe säuberlichst entfernt, wobei hier wie in allen weiteren Versuchsschritten darauf zu achten war, daß der Knorpel vor Austrocknung geschützt ist. Die Rippenknorpel wurden mit einer elektrischen Fleischschneidemaschine (Fa.Bizerba, Typ VS 6) in 1,5mm dicke Scheiben geschnitten und in Pufferlösung (s.Anhang) aufbewahrt. Mit einem Stanzgerät (n.van den Brande et al.,(1974)) wurden definierte Zylinder mit 2mm Durchmesser aus den peripheren Anteilen der Knorpelscheiben gestanzt und wiederum in Puffer gelagert. (Anmerkung: Werden Knorpel von verschiedenen Tieren verwendet, so sind diese getrennt zu verarbeiten, um Meßfehler durch Reaktivitätsunterschiede des Knorpelgewebes auszuschließen.)
Die Somatomedinkonzentrationsbestimmung erfolgte über den Vergleich mit einer Standardkurve, die durch eine Verdünnungsreihe eines in der Klinik von 8 erwachsenen Männern gewonnenen Plasma- bzw. Serumpools erstellt

wurde. Dazu wurden Verdünnungen von 0; 2,5; 5; 10; 20 und 40% dieses Plasmas bzw.Serums mit Pufferlösung (s. Anhang) hergestellt. Bei der folgenden Inkubation für 18-20h bei 37°C im Brutschrank (Fa.Haereus, Typ RB 360) wurden je 6 Knorpelzylinder pro Röhrchen (Fa.Sarstedt Nr.55/483) in je 0,4ml Lösung dieser Verdünnungsreihe und in zweimal (Doppelbestimmung) je 0,4ml 10 bzw. 20%iger Pufferverdünnung der zu untersuchenden Plasmaproben zugefügt. Für die Dauer der Inkubation mußten die Röhrchen mit Parafilm (American Company; Dixie/ Marathon, Greenwich, CT 06830) verschlossen sein, um Verdunstungsverluste zu vermeiden.

2.Versuchstag:
Es folgte die Zugabe von $S_{35}$Amersham (Amersham International Ltd.Code SJ 162). Pro Röhrchen wurden 1uCi in 50ul Puffer zugegeben und 5sec. auf einem Rüttelgerät (Fa.Heidolph, Typ Reax 1R Nr.54113) geschüttelt. Anschließend erfolgte eine weitere Inkubation für 20h bei 37°C im Brutschrank unter Parafilmverschluß.

3.Versuchstag:
Durch Umschütten des Inkubationsmediums und der Knorpelzylinder in Teflonröhrchen mit gelochtem Boden kam es zur Trennung von Knorpel und Medium. Die nicht gebundene Restradioaktivität wurde durch Spülen unter fließendem Leitungswasser für 30min. ausgewaschen. Die 6 Knorpelzylinder pro Röhrchen wurden in drei Gruppen zu je 2 Zylinder aufgeteilt und in unverschlossene Szintillationsröhrchen (Fa.Zinsser, Frankfurt, No.30 71401) für 24h bei Raumtemperatur getrocknet. (Anmerkung: In Abwandlung dieses Verfahrens können die Knorpelzylinder in einem Brutschrank (Fa.Memmert, Typ TV 40 U) bei 70°C für 2h getrocknet werden, ohne daß nach unseren Ergebnissen meßbare Unterschiede auftreten.)

4.Versuchstag:
Zu dem getrockneten, glasig-klaren, geschrumpften Knorpelzylinderpaar wurde 0,25ml 98-100%ige Ameisensäure (Fa.Merck, p.a., No.264) zugegeben. Die dichtverschlossenen Gefäße wurden zur vollständigen Auflösung der Knorpelzylinder für 30min. in ein 75°C warmes Wasserbad (Fa.J.Kottermann AG, Hänigsen, Typ 3044) gestellt. Zu den erkalteten Röhrchen wurden 10ml Szintillationsflüssigkeit (Unisolve I, Fa.Zinsser, Frankfurt) gegeben. Die Zählung der radioaktiven Zerfallsrate erfolgte im gekühlten Beta-Counter (Fa.Hewlett Packard Tri-carb Spektrometer 2460). Die Auswertung der Meßergebnisse erfolgte nach einer von Cavalli-Sforza, (1964) beschriebenen 4 Punkt-Wertbemessung biologisch wirksamer Substanzen mit parallelen Wirkungsgeraden. Nach Angaben von R.Breitner, (1981) wurde für die Intra-Assay- Variabilität dieser Methode in unserem Labor ein Wert von 11,4% ermittelt.

### 2.4.6. Testosteronbestimmung

Zur Bestimmung wurde eine Modifikation der CHEN et al.-Methode, (1971), ein RIA-Test-Set (Fa.Wien, Laboratories, Succassunna, New Jersey, No.TS 333) verwendet. Kreuzreaktionen des Test-Kits sind nur in geringem Ausmaß feststellbar.

Tab.1: Affinitätsangaben für Testosteron-Antikörper der Herstellerfirma Wien.

1000pg 5alpha-Dihydrotestosteron entsprechen
545pg Testosteronäquivalent
1000pg delta-1-Testosteron entsprechen
425pg Testosteronäquivalent

In Abwandlung der Assay-Prozedur, wie sie bei Rudolph, (1981) sowie in der Testanleitung der Firma Wien be-

schrieben ist, erhöhten wir den Plasmaeinsatz von 300ul auf 500ul, um damit in einen günstigeren Meßbereich der Standardkurve zu gelangen. Als Extraktionsmittel verwendeten wir nicht Methylenchlorid, sondern ein Gemisch aus 3 Teilen Essigsäureethylester (Fa.Merck, p.a., No. 9632) und 2 Teilen n-Hexan p.a. (Fa.Merck, No.4367), wodurch aufgrund der gegenüber Wasser geringeren Dichte des Extraktionsmittels dieses als Überstand über der wässrigen Phase leicht abzupipettieren war. Zudem erhöhte sich durch das neue Extraktionsmittel die Recovery um etwa 5-10%. Aus der oben stehenden Phase des Extraktionsgemisches wurden jeweils 4ml in 2 Schritten zu je 2ml in 2 konische Glasröhrchen pipettiert. (Anmerkung: Dadurch ist gewährleistet, daß nach dem schrittweise erfolgenden Eindampfen aufgrund des relativ niederen Flüssigkeitsspiegels später der gesamte Niederschlag vom Puffer bei Rotation auf dem Vortexmixer erfaßt wird.) Ferner verlängerten wir die Inkubationszeit nach Kohlezugabe von 10min. (Rudolph, (1981)) auf 20min., so daß sicher gewährleistet war, daß der nicht antikörpergebundene Tracer von der Kohle vollständig absorbiert wurde. Die Dextrankohle (s.Anhang) mußte auf 4°C gekühlt und mindestens 20min. vor ihrer Zugabe auf dem Magnetrührer (Fa.Jahnke, Typ RCH Nr. 12182) gründlich durchmischt sein. Das nach Zentrifugation abzupipettierende Volumen erhöhten wir von 500ul (Rudolph, (1981)) auf 800ul und fügten 10ml Aquasol (Fa.New England Nuclear, Boston, No.NEF 934) zu. Bis zum Zählbeginn wurden die Röhrchen 11 Stunden bei Zimmertemperatur inkubiert. Der Mittelwert eines männlichen Kontrollserums, das in 13 Ansätzen von uns mitbestimmt wurde, lag bei 327,4 +/- 48,3ng/dl, was einem Variationskoeffizienten von 14,7% entspricht. Nach Angaben des Herstellers beträgt die Sensitivität der Methode 10ng/100ml.

### 2.4.7. Dehydroepiandrosteron

Mit einem RIA-Test-Set (Fa. Wien Laboratories Inc. Succassunna No. DS-2100) wurde der DHEA-Spiegel männlicher Ratten vom 15.-90. Alterstag bestimmt. Bei diesem Immunoassay erfolgte eine Extraktion mit Methylenchlorid (Fa.Merck No.6050), so daß eine chromatographische Reinigung durch Verwendung eines für DHEA spezifischen Antikörpers entfällt. Zu anderen Steroiden sind nur geringe Kreuzreaktionen feststellbar.

Tab.2: Affinitätsangaben für den DHEA-Antikörper der Herstellerfirma Wien:

| | | |
|---|---|---|
| 5-Androsten-3ß, 17ß-diol | : | 24% |
| Isoandrosteron | : | 20% |
| 11-Keto-Androsteron | : | 11% |

Die ausführliche, nicht modifizierte Assayprozedur findet sich bei Rudolph, (1981). In mehreren Vorversuchen erarbeiteten wir einige Modifikationen zur Verbesserung der Empfindlichkeitsgrenze, welche im folgenden dargestellt sind:

- Der radioaktiv markierte Tracer ($H^3$-DHEA) und der DHEA-Antikörper wurden nich direkt aufeinanderfolgend zugegeben, sondern mit einer Zeitdifferenz von 90min., wobei das Reaktionsgemisch bei 4°C inkubierte. Als Verbesserung ergab sich so v.a. im Bereich niedriger Hormonkonzentrationen eine Versteilerung der Standardkurve (s.auch Rodbard et al., (1971)).
- Weiterhin wurde eine Meßbarkeit in niederen Konzentrationsbereichen möglich, da das beim Extraktionsverfahren abpipettierte und bei 45°C schrittweise eingedampfte Volumen des Extraktionsmittels und die damit zur Verfügung stehende Hormonmenge vergrößert werden konnte. Das einzudampfende Volumen wurde auf 15ml erhöht und in 4 Portionen verdampft. (Anmerkung: Der gesamte, zirkulär am Reagenzglas anhaftende

weißliche Niederschlag kann somit sicher durch den Schüttelvorgang auf dem Schüttelgerät (Fa.Bühler, Typ A1) von dem Puffer erfaßt werden.)

- Nach Zentrifugation des Reaktionsgemisches wurden 700ul des Überstandes in 5ml Szintillationsröhrchen (United Technologies Packard, Pico-Pe-Fläschen, No. 6000169) überführt. Hierzu wurden nur 5ml Unisolve I (Fa.Zinsser, Frankfurt/M., No.19927) gegeben.
- Bei halbstündiger Wartezeit bis zum Zählbeginn waren die Abweichungen in cpm innerhalb einer Doppelbestimmung auffallend groß und ohne erkennbare Gesetzmäßigkeit. Dieser Sachverhalt ließ sich dadurch beheben, daß bis zum Zählbeginn im Beta-Counter (Fa.Hewlett-Packard, Tri-carb-Spectrometer 2460) die Röhrchen mindestens 10h im Dunkeln stehen gelassen wurden. Die Sensitivität der Methode betrug 15pg, die Intra-Assay-Variabilität von 12 Plasmareferenzen 6%, die Inter-Assay-Variabilität 9%.

### 2.4.8. Prolaktinbestimmung

Zur Bestimmung der Prolaktinkonzentration in männlichem Rattenplasma wurde ein RIA-Test-Kit (Fa.Serono, Code 1803) verwendet, dessen Sensitivität bei 0,5-1,0ng/ml lag.

Tab.3: Relative Affinität des Prolaktinserums gegenüber anderen Hormonen (nach Angaben der Herstellerfirma Serono):

| | | |
|---|---|---|
| hGH | : | 0,152% |
| TSH | : | 0,389% |
| hCG | : | fehlt bis 81IU/ml |
| LH | : | fehlt bis 43IU/ml |
| FSH | : | fehlt bis 19IU/ml |

Aufgrund der chemischen Ähnlichkeit mit menschlichem Wachstumshormon blieb Prolaktin bis 1971 unentdeckt.

Bei dem Prl-RIA-Kit handelt es sich um eine Doppelantikörperbestimmung, wobei der erste Antikörper aus Kaninchen als Antwort auf Prl-Injektion, der zweite Antikörper aus Ziegen als Antwort auf Kaninchengammaglobulininjektion gewonnen wurden. Um die Anwendbarkeit des RIA-Kits für die Bestimmung von Rattenprolaktin zu überprüfen, wurden von uns in einem Nachversuch zwei Standardkurven ermittelt, für die menschliches Prolaktin definierter Menge (WHO 75/504) bzw. Rattenprolaktin bekannter Konzentration (NIADDK-Rat-RP-3, AFP-4459B, Bethesta, MD) verwendet wurden. Es zeigte sich, daß die prozentuale Bindung durch das Anti-hPrl-Serum bei sämtlichen Konzentrationen der Standardkurve für Rattenprolaktin nur 49,02% entsprechender Mengen menschlichen Prolaktins betrug. Die im heterologen Assay ermittelten Konzentrationen wurden deshalb mit dem Faktor 2,04 multipliziert.

Tab.4: Schema der verwendeten Reagenzien nach Angaben der Herstellerfirma Serono; eine ausführliche Beschreibung der Assayprozedur findet sich im Begleitheft des Prl-RIA-Kit.

| Reagenzien | Standards | Rattenplasmen |
|---|---|---|
| Rattenplasmen | - - - | 0,1ml |
| hPrl-Standard | 0,1ml | - - - |
| Anti-hPrl-Serum | 0,1ml | 0,1ml |
| $^{125}$Jod-hPrl | 0,1ml | 0,1ml |
| Anti-RGG-Serum | 0,1ml | 0,1ml |
| Bidest. Wasser | 2,0ml | 2,0ml |

Die mitgelieferte Standardreihe wurde in bidestilliertem Wasser aufgelöst und sorgfältig gemischt. (Der Nullstandard mit 2ml, die übrigen Standards 2; 5; 10; 20; 40; 100ng/ml hPrl mit je 1ml bidestilliertem Wasser). Jede dieser obigen Konzentrationen er-

gibt einen Punkt der Standardkurve, anhand der die Prl-Konzentrationen der Testplasmen ermittelt werden können.

### 2.4.9. Insulinbestimmung

Der Plasmainsulinspiegel wurde mit einem Radioimmunoassay nach einer Doppelantikörpermethode, modifiziert nach Hales et al., (1963), bestimmt. Als Standardinsulin wurde kristallines Ratteninsulin (Fa.Novo, Kopenhagen, lot-no.810611) verwendet. 100ug dieses Standards wurden in 5ml bidestillierten Wasser aufgelöst und anschließend eine Verdünnungsreihe mit Friedländer-Puffer (s.Anhang) hergestellt. Im Rahmen der Assayprozedur wurden jeweils 100ul dieser Standardreihe bzw. der Plasmaproben mit 500ul Friedländer-Puffer (s.Anhang) und 100ul des 1.Antikörpers (Wellcome Anti-Insulin-Serum (Guineapig) RD 10) vermischt, geschüttelt und für 24h bei 4°C inkubiert. Am folgenden Versuchstag wurden 100ul Tracer (Fa.Serono, Freiburg, Code 3632, Gesamtaktivität 1,5uCi/15ml) hinzupipettiert. Das Reaktionsgemisch wurde danach weitere 48h bei 4°C inkubiert. Nach Ablauf dieser Frist wurden 50ul des 2.Antikörpers (Wellcome Anti-Guineapig Precipitating Serum RD 18, Fa.Wellcome Research Laboratories, Beckenham/England) und 200ul Complement (Wellcome Complement Ct 01) zugegeben. Nach 4h Inkubation bei 37°C erfolgte für 30min. Zentrifugation (Fa.Hettich, Tuttlingen, Rotamix/A) und Dekantierung des Überstandes. Nach nochmaligem Waschen mit 1ml Friedländer-Puffer (s.Anhang) wurde die Zentrifugation und Dekantierung wiederholt und anschließend die radioaktive Zerfallsrate im Gamma-Counter (Fa.Packard, Packard Auto-Gamma-Scintilation-Spektrometer, Model 5160) gemessen (Zähldauer: 3min/Probe). Die Intra-Assay-Variabilität beträgt ca.9%, die Inter-Assay-Variabilität ca.13%.

## 2.5. Berechnung der Hormonkonzentrationen

### 2.5.1. Berechnung der Wachstumshormon-, Insulin-, Dehydroepiandrosteron- und Prolaktinkonzentration

Anhand eines mit den RIA-Kits mitgelieferten Standards definierter Hormonmenge und deren von uns durchgeführten Verdünnung, wurde eine Standardkurve ermittelt, über die die absoluten Konzentrationen des jeweiligen Hormons bestimmt werden konnten. Auf der Ordinate wurden die Werte der Verdünnungsreihe in ng/ml, auf der Abszisse der Quotient $\frac{Bx - U}{Bo - U}$ aufgetragen (s.Anhang). Über die sich ergebende s-förmige Kurve wurde in ihrem steilen Bereich entweder graphisch-manuell (Prolaktin; Insulin; GH) oder mittels programmierbarem Tischcomputer (Fa.Hewlett Packard 9810 A;DHEA / Testosteron) der absolute Konzentrationswert der jeweiligen männlichen Rattenplasmaprobe ermittelt. Von diesen Werten wurde abschließend der analog ermittelte Blanc-Wert, der Aussagen über die nicht antikörper- bzw. kohlegebundene Tracermenge liefert, abgezogen.

### 2.5.2. Berechnung der Somatomedinkonzentration

Eine von uns erstellte Standardkurve, die sich durch Verdünnung eines Poolserums bzw. Poolplasmas von 8 erwachsenen Männern ergibt, diente zur Plasmasomatomedinkonzentrationsbestimmung bei männlichen Ratten vom 15.-90.Tag. Als eine Einheit (1E) wurde die Somatomedinkonzentration des Pools angenommen, die bei erwachsenen Männern als weitgehend konstant angesehen werden kann. In 10- bzw. 20%iger Verdünnung wurde das Rattenplasma in den Assay eingesetzt, womit es möglich war, aus diesen Verdünnungen sich ergebende Geraden nach der 4 Punkt-Wertbemessung biologisch wirksamer Substanzen

(Cavalli-Sforza, (1964)) über den gemeinsamen Schnittpunkt die relative Somatomedinkonzentration des jeweiligen Rattenplasmas zu ermitteln. Die Berechnung erfolgte mit einem programmierbaren Computer der Fa. Hewlett Packard, Calculator 9810 A.

# 3. ERGEBNISSE

## 3.1. Längen/Gewichte sowie Wachstumsgeschwindigkeiten von Länge und Gewicht

Als Parameter für das Wachstum dienten in unserer Arbeit sowohl die Nasen-Schwanz-Länge wie auch das Körpergewicht der Versuchstiere. Die täglichen Messungen ermöglichten eine exakte Bestimmung der Wachstumsgeschwindigkeit.

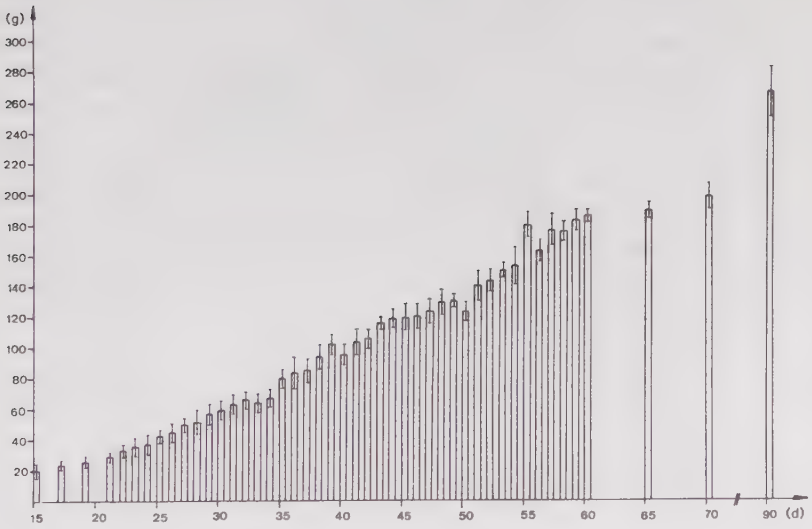


Abb.1: Verlauf der Zunahme des Körpergewichts männlicher Ratten zwischen dem 15.-90.Tag (zum Mittelwert $\bar{x}$ ist die Standardabweichung +/- 1s eingezeichnet).

Bis zum 30.Lebenstag zeigt der Verlauf des Körpergewichts männlicher Ratten keinen signifikanten Unterschied zu weiblichen Tieren auf (s.Kleber, (1982)). Analog ist der Befund bezüglich des Längenwachstums. Ein zunehmend größeres Gewicht bzw. eine größere Länge zeigen die männlichen Tiere ab dem 30.Lebenstag. So liegt sowohl die Gewichts- wie auch Längenkurve ab dem 48.Tag mindestens eine Standardabweichung oberhalb der entsprechenden Kurven weiblicher Tiere; ab dem 55.Tag beträgt der Abstand der Gewichtskurven bereits 2 Standardabweichungen (s.Kleber, (1982)). Deutlich läßt sich eine Einteilung der in Abb.1 dargestellten Gewichtskurve in zeitliche Abschnitte durchführen: Ein erster Abschnitt zwischen dem 15.und 45.Tag, wobei hier das Körpergewicht männlicher Ratten von durchschnittlich 19,8g für 15 Tage alte Tiere auf durchschnittlich 117,2g für 45 Tage alte Tiere ansteigt. Ein abgeflachter Kurvenverlauf leitet einen zweiten Abschnitt der Entwicklung des Körpergewichtes ein, der mit dem 60.Tag beendet ist, wobei hier die männlichen Ratten ein durchschnittliches Gewicht von 184,3g erreicht haben. Nach dem 60.Alterstag tritt eine nochmalige Abflachung der Kurve auf, was in der graphischen Darstellung aufgrund des in diesem Intervall geänderten zeitlichen Maßstabes nicht sofort ins Auge fällt. Am Ende des Untersuchungszeitraumes haben die männlichen Ratten ein Durchschnittsgewicht von 263,5g. In Abb.3 wird diese Verlaufsform des Körpergewichtes noch verdeutlicht. Vergleicht man den Verlauf der Kurven in Abbildung 1 und 2, so zeigt sich deutlich, daß die Gewichtskurve und die Kurve der Längenzunahme eine sigmoidale Charakteristik aufweisen.

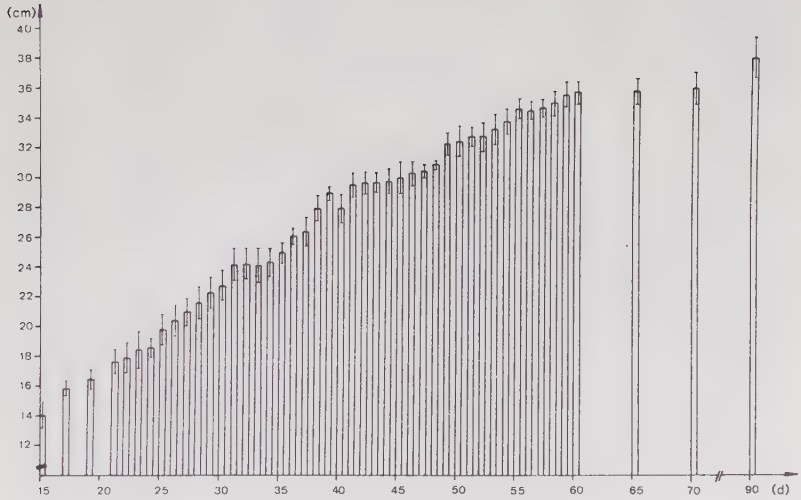


Abb.2: Zunahme der Nasen-Schwanz-Länge männlicher Ratten zwischen dem 15.und 90.Tag (zum Mittelwert $\bar{x}$ ist die Standardabweichung +/-1s eingezeichnet)

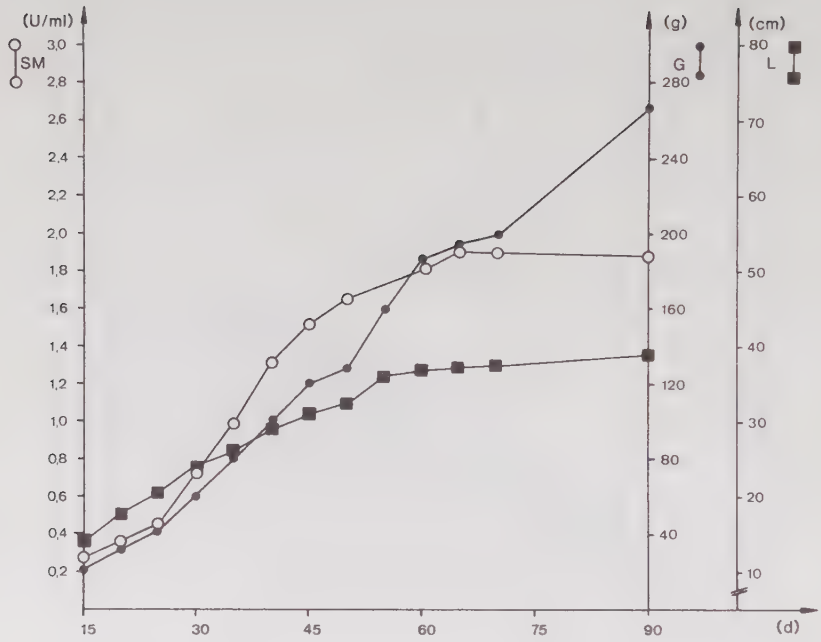


Abb.3: Vergleichende Darstellung des Verlaufs von Somatomedin, der mittleren Gewichts- und Längenzunahme männlicher Tiere zwischen dem 15.und 90.Tag

Die 15 Tage alten Tiere weisen eine Länge von durchschnittlich 14cm, die 90 Tage alten Tiere eine durchschnittliche Länge von 37,5cm auf. Die Abb.3 zeigt zudem deutlich den um 5-10 Tage nachfolgenden, ab dem 65.Tag stagnierenden Verlauf der Somatomedinkonzentration, der sich in dem Verlauf der Längenzunahme wiederspiegelt.

Die Dynamik der Veränderungen von Länge und Gewicht wird durch die Darstellung der Wachstumsgeschwindigkeiten noch verdeutlicht (s.Abb.4 u.5).

Die männlichen Tiere zeigen zwischen dem 35.und 40.Tag die größte Gewichtszunahme mit 5,5g/d, ein weiteres Maximum zeigt sich um den 55.Tag mit 5,7g/d. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch Kleber, (1982) bei der Untersuchung weiblicher Ratten. Die von ihm untersuchten Tiere zeigen zwischen dem 35.und 40.Tag mit 4,25g/d ein Maximum an Gewichtwachstumsgeschwindigkeit; danach erfolgt ein beinahe kontinuierlicher Abfall der Gewichtszunahme pro Tag auf 1,75g/d am 80.Tag.

Bei männlichen Ratten findet sich zwischen den beiden Maxima ein starker Rückgang der Gewichtszunahme, wie er bei weiblichen Tieren nicht anzutreffen ist. Ab dem 55.Tag fällt die Gewichtswachstumsgeschwindigkeit kontinuierlich ab, um am 70.Tag wieder Werte des 15.Tages mit 1,5g/d zu erreichen.

Vom 25.-35.Tag zeigen männliche Tiere die größte Längenwachstumszunahme mit 0,65cm/d, was den Ergebnissen von Kleber, (1982) bei weiblichen Tieren entspricht; dies ist als Zeitraum vor Beginn der Pubertät zu betrachten. Bis zum 45.Tag nimmt die Längenzunahme pro Tag stark auf Werte von 0,28cm/d ab, um dann am 55.Tag erneut ein allerdings deutlich niedrigeres, zweites Maximum mit 0,42cm/d aufzuweisen. Ab dem 55.Tag nimmt die Längenwachstumsgeschwindigkeit dann auf Werte von 0,1cm/d am 80.Alterstag ab. Weibliche Ratten zeigen nach Kleber, (1982) am 25.Tag eine Längenwachstumsgeschwindigkeit von 0,6cm/d, die danach auf Werte von durchschnittlich 0,03cm/d am Ende des Untersuchungszeitraumes abfällt.

Die Darstellung und Beschreibung der Wachstumsgeschwin-

digkeitskurven bezieht sich bei allen Angaben auf Durchschnittswerte, gemittelt über 10-Tages-Intervalle. Dies gilt auch für die in Abb.7 dargestellte 1.mathematische Ableitung der Somatomedinkonzentration im Plasma männlicher Ratten zwischen dem 15.und 90.Tag.

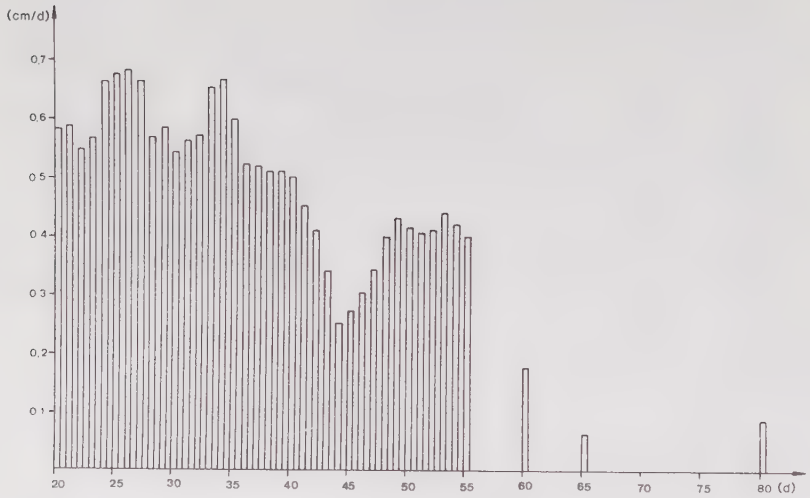


Abb.4: Wachstumsgeschwindigkeit (Länge) männlicher Ratten vom 15.-90.Tag

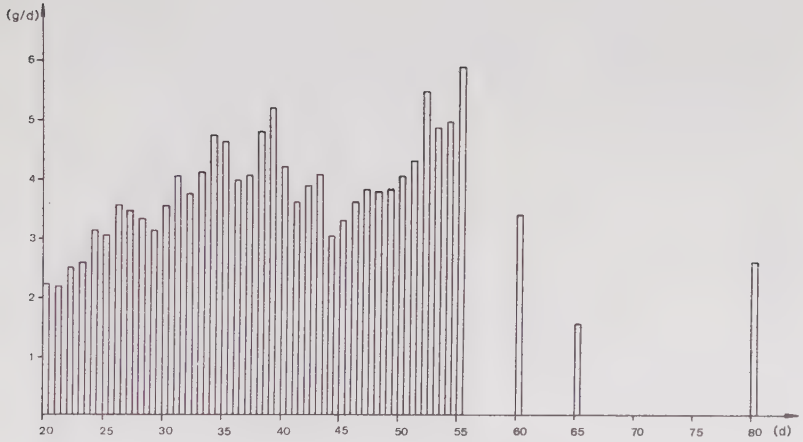


Abb.5: Wachstumsgeschwindigkeit (Gewicht) männlicher Ratten vom 15.-90.Tag

3.2. Somatomedin

Die männlichen Tiere weisen am 15.Tag einen Somatomedingehalt von 0,26U/ml auf, der deutlich niedriger ist als der von gleichaltrigen weiblichen Tieren (s.Kleber, (1982)). Bis zum 42.Alterstag nimmt dann der Plasmagehalt kontinuierlich auf 1,446U/ml zu, um bis zum 65.Tag, allerdings deutlich abgeflacht, weiter anzusteigen. Vom 65.Tag mit 1,853U/ml bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes am 90.Tag mit 1,827U/ml nimmt der Somatomedingehalt im Plasma geringfügig ab. Der Vergleich mit Ergebnissen von Kleber, (1982) zeigt, daß bis zum 42.Tag weibliche Ratten einen durchweg höheren Somatomedingehalt aufweisen, während ab dem 43.Tag männliche Tiere den größeren Somatomedingehalt besitzen.

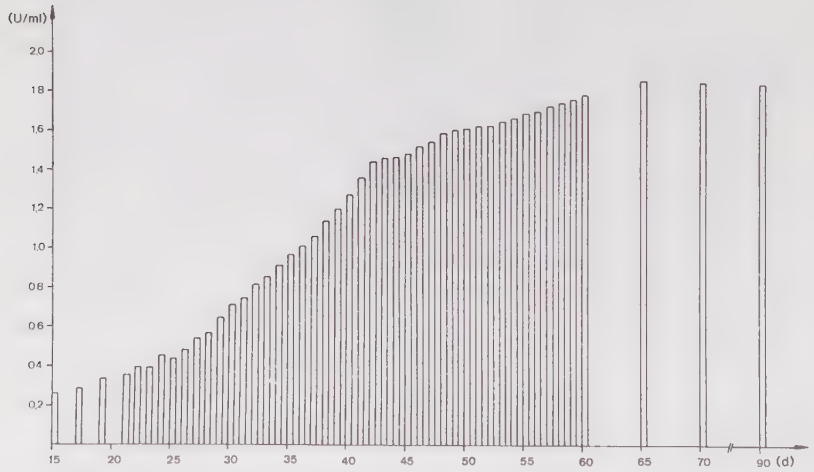


Abb.6: Somatomedinkonzentration im Plasma männlicher Ratten vom 15.-90.Tag

Was sich schon beim direkten Vergleich der Abbildungen 1,2 und 6 abzeichnet, wird durch die 1.mathematische Ableitung der Kurven in Abbildung 4,5 und 7 verdeutlicht. Es scheint eine Übereinstimmung der zeitlichen Lage der Maxima für die Änderung der Somatomedinkonzentration pro Tag und der Gewichts-/Längenzunahme pro Tag zwischen dem 35.und 40.Tag vorzuliegen.

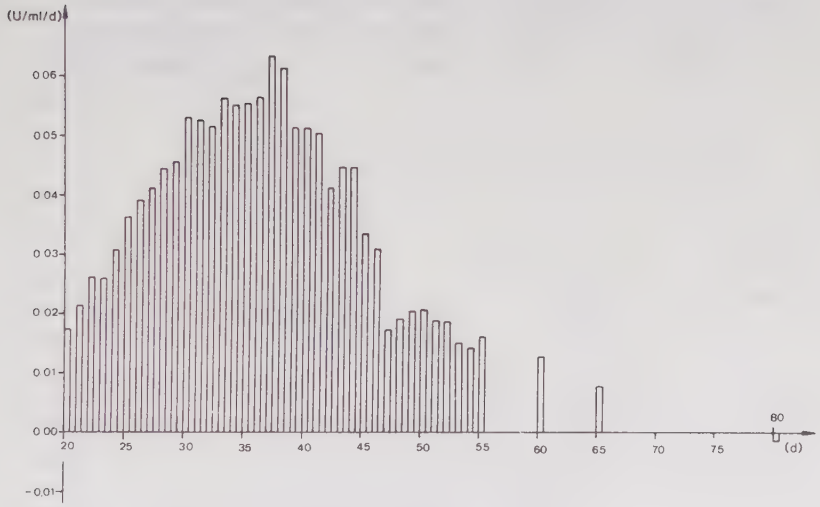


Abb.7: 1.mathematische Ableitung der Verlaufskurve der Somatomedinkonzentration im Plasma männlicher Ratten zwischen dem 15.-90.Tag

### 3.3. Wachstumshormon

Die graphische Darstellung des Verlaufs der GH-Konzentration im Plasma männlicher Ratten zwischen dem 15.-90.Tag zeigt qualitativ und quantitativ eine große Übereinstimmung mit den bei Kleber, (1982) für weibliche Ratten aufgeführten Ergebnissen. Die GH-Konzentration beträgt am 15.Tag 7,0ng/ml und ändert sich bis zum 44.Tag nur unmerklich. Es folgt ein sprunghafter Anstieg der Kurve mit Maximum an GH-Konzentration um den 55.Tag (40ng/ml). Danach fällt die GH-Konzentration bis zum 90.Tag auf Werte von 5,4ng/ml stark ab.

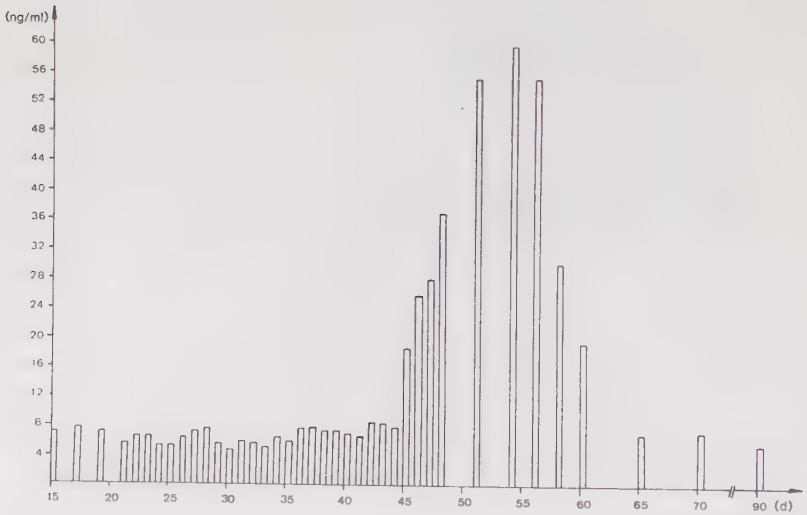


Abb.8: GH-Konzentration im Plasma männlicher Ratten zwischen dem 15.-90.Tag

## 3.4. Insulin

Die Darstellung des Verlaufs der Insulinkonzentration im Plasma männlicher Ratten zeigt vom 15.Tag mit 10,0uU/ml bis zum 57.Tag mit 47,0uU/ml einen zunächst flachen, dann steileren Anstieg. An diesen Maximalwert an Insulinkonzentration schließt sich ein Kurvenabfall mit Nadir um den 65.Tag bei einer Insulinkonzentration von 19,5uU/ml an,gefolgt von einem erneuten, weitestgehend linearen Anstieg, wobei am 90. Tag eine Insulinkonzentration von 27,0uU/ml ermittelt werden konnte.

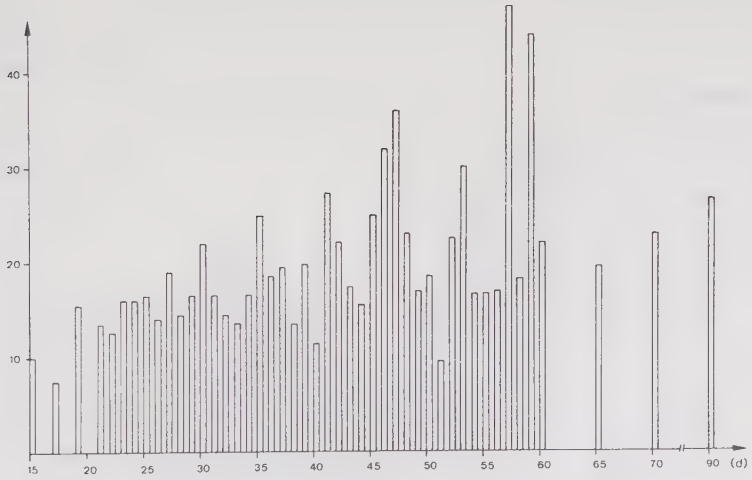


Abb.9: Insulinkonzentration im Plasma männlicher Ratten zwischen dem 15.-90.Tag

## 3.5. Dehydroepiandrosteron

Die Darstellung der DHEA-Konzentrationen im männlichen Rattenplasma zeigt zwischen dem 15.und 26.Tag einen stark abfallenden Verlauf. Dabei beträgt die DHEA-Konzentration am 15.Tag 110ng/dl, um dann vom 26.-37.Tag in einen radioimmunologisch nicht erfaßbaren Bereich abzusinken. Es folgt ein steiler Anstieg mit erstem Maximum am 41.Tag (102ng/dl) und einem zweiten Maximum am 56.Tag (268ng/dl). Dazwischen findet ein Rückgang der DHEA-Konzentration auf 32ng/dl am 44.Tag statt. Vom 56.Tag an erfolgt ein steiler Abfall der DHEA-Konzentration bis zum 65.Tag, um von da bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes am 90.Tag einen etwa konstanten Wert von 98ng/dl beizubehalten.

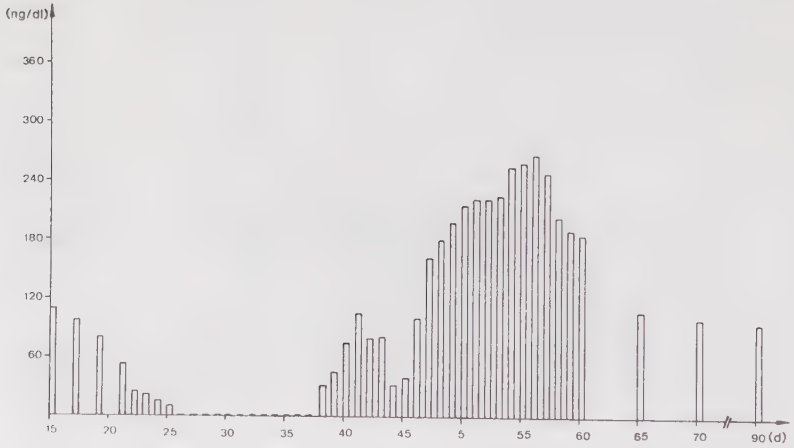


Abb.10: DHEA-Konzentration im Plasma männlicher Ratten zwischen dem 15.-90.Tag

## 3.6. Testosteron

Die bereits beim DHEA festgestellte Charakteristik des anfänglichen Hormonverlaufes zeigt sich auch für Testosteron zwischen dem 15.-29.Tag. Die Testosteronkonzentration fällt dabei von 70ng/dl auf Werte unterhalb der RIA-Sensitivität ab. Vom 35.Tag an zeigen männliche Ratten einen Anstieg der Testosteronkonzentration auf 133ng/dl am 43.Tag; von da an erfolgt in einer zweiten Anstiegsphase das Anwachsen bis zum Maximalwert von 375ng/dl am 57.Tag. Diese Hormonkonzentration nimmt bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes am 90.Tag nur geringfügig ab.

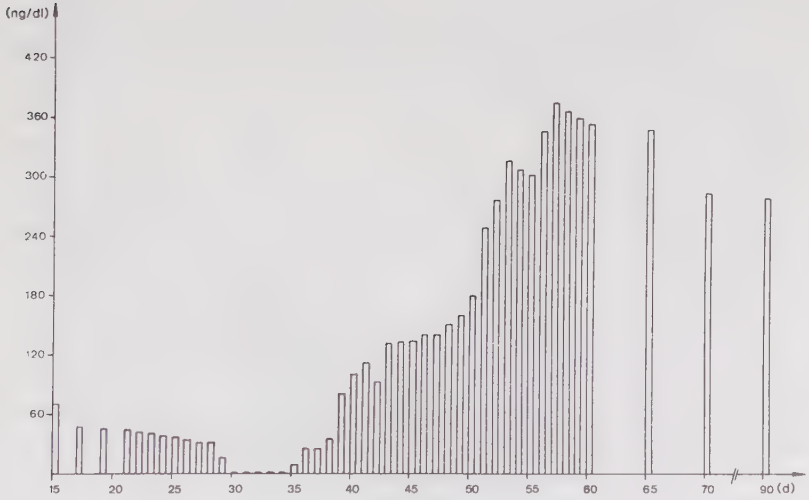


Abb.11: Testosteronkonzentration im Plasma männlicher Ratten zwischen dem 15.-90.Tag

## 3.7. Prolaktin

Der Verlauf der Prolaktinkonzentration im Plasma männlicher Ratten zwischen dem 15.und 90.Tag zeigt erneut die bereits für DHEA und Testosteron beobachteten Charakteristika. Es findet sich auch hier ein initialer Konzentrationsabfall, der um den 28.Tag seinen Tiefpunkt erreicht. Ab dem 29.Tag steigt die Prolaktinkonzentration bis zum 37.Tag auf Werte von 8,1ng/ml an. Danach fällt die Konzentration im Plasma bis zum 45. Tag erneut auf Werte um 4,0ng/ml und erreicht schließlich am 58.Tag mit 7,3ng/ml ihr zweites Maximum. Von da an erfolgt ein starker Abfall auf Werte in der Größenordnung von 4,0ng/ml am Ende des Untersuchungszeitraumes.

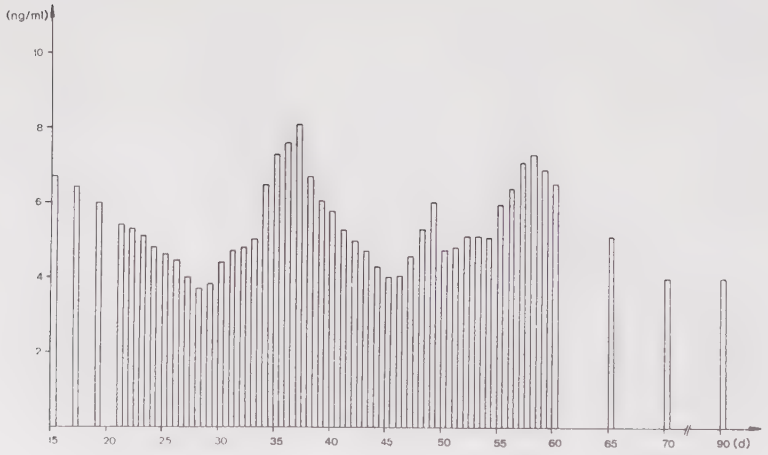


Abb.12: Prolaktinkonzentration im Plasma männlicher Ratten zwischen dem 15.-90.Tag

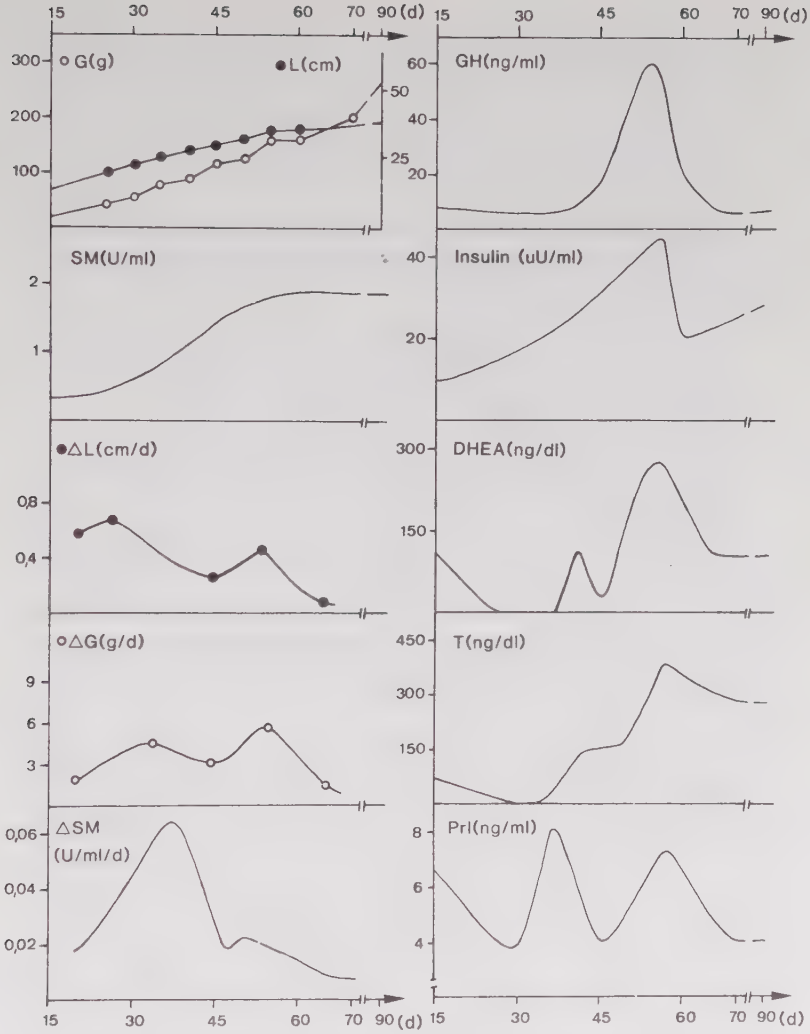


Abb.13: Synopsis der Werte von Meßparametern während der Entwicklung männlicher Ratten zwischen dem 15.-90.Alterstag.
Dargestellt sind: L (=Nasen-Schwanz-Länge), G (=Gewicht), delta-L/delta-G/delta-SM (=Änderungsgeschwindigkeiten), SM (=Somatomedin), GH (=Wachstumshormon), Insulin, DHEA (=Dehydrepiandrosteron), T (=Testosteron), Prl (=Prolaktin).

# 4. DISKUSSION

Unsere Ergebnisse sollen im folgenden diskutiert und mit bekannten Werten der Literatur verglichen werden. Dabei wurde die folgende Gliederung zugrunde gelegt:

- Das Wachstum der männlichen Albino-Wistar-Ratte im Spiegel der Entwicklung von Körpergewicht und Nasen-Schwanz-Länge.
- Der Verlauf der Hormone GH, Insulin und Somatomedin zwischen dem 15.und 90.Alterstag und ihre Funktion bei der Steuerung des Wachstums.
- Der Verlauf der Hormone DHEA, Testosteron und Prolaktin zwischen dem 15.und 90.Alterstag und ihr Einfluß auf das Wachstumsgeschehen.

Die Beobachtung der männlichen Ratten erstreckte sich vom 15.-90.Lebenstag. Als Parameter für das Wachstum wurden in dieser Studie sowohl das Körpergewicht als auch die Nasen-Schwanz-Länge, überwiegend gemessen in Tagesabständen zwischen dem 15.und 90.Lebenstag, zugrunde gelegt.

Für das Körpergewicht als auch für die Nasen-Schwanz-Länge zeigt sich eine kontinuierliche Zunahme über den gesamten Untersuchungszeitraum, wobei nach dem 55.Tag für die Längenzunahme eine deutliche Abflachung der Kurve zu beobachten ist. Um zu zeigen, wie sich das Wachstum auf die verschiedenen Lebensabschnitte der Ratte verteilt, wurden die Wachstumsgeschwindigkeiten graphisch dargestellt. So findet man zwischen dem 35. und 45.Tag für beide Parameter und beide Geschlechter (s.Kleber, (1982)) deutliche Maxima. Ähnliches findet sich bei Swerdloff et al., (1971), der die größte Wachstumsgeschwindigkeit vor dem 49.Tag fand, sowie bei Hildebrandt et al., (1981), der den 40.- 45.Tag als Zeitpunkt der größten Zunahme anführt. Im Gegen-

satz zu den weiblichen Tieren zeigt sich bei den männlichen Tieren um den 55.- 60.Tag ein weiteres Maximum der Wachstumsgeschwindigkeit, bezogen sowohl auf das Körpergewicht als auch auf die Nasen-Schwanz-Länge.

Der Ablauf des Wachstums in dem von uns untersuchten Intervall gliedert sich somit in einen präpubertären Abschnitt hoher Wachstumsgeschwindigkeit, einen pubertären Wachstumsschub um den 55.Alterstag und einen postpubertären Abschnitt mit gegen Null sinkender Wachstumsgeschwindigkeit. Dieses Wachstumsverhalten der männlichen Ratte zeigt deutliche Parallelen zum menschlichen Wachstum in entsprechenden Entwicklungsphasen (Falkner und Tanner, (1978); Kostyo und Isakson, (1977)). Sowohl der Mensch als auch die Ratte wachsen nach Abschluß der Pubertät immer weniger und streben ihrem Endgewicht bzw. ihrer Endlänge zu.

In Ergänzung von bereits vorliegenden Studien wurde von uns neben dem Körpergewicht die Nasen-Schwanz-Länge als weiterer Parameter für das Wachstum der männlichen Ratte bestimmt. Zwar findet sich eine deutliche qualitative Übereinstimmung im Verlauf beider Kurven, jedoch auffällige quantitative, wohl hormonell bedingte Unterschiede. So ist der zweite Peak der Kurven bei männlichen Ratten bei der Gewichtszunahme pro Zeiteinheit deutlicher ausgeprägt als bei der Längenzunahme und erreicht die Größenordnung des Ersten. Der für die Längenwachstumsgeschwindigkeit gemessene, gegenüber der Körpergewichtszunahme pro Zeiteinheit aber erniedrigte zweite Peak erklärt sich wahrscheinlich durch die frühere Epiphysenfugenverknöcherung, die dazu führt, daß der anabole Effekt weitestgehend eine Zunahme des Körpergewichtes bedingt. Diese Hypothese wird gestützt durch die zeitliche Übereinstimmung dieses zweiten Peaks mit dem durch eine Überlagerung gonadaler und ad-

renaler Ausschüttung zustande kommenden Anstiegs androgener Hormone im Plasma männlicher Ratten (s.Abb.12). Die genaue Ausführung dieser Hypothese erfolgt im dritten Abschnitt der Diskussion. Dieser Sachverhalt manifestiert sich auch in Abb.3, in der ab dem 55.Lebenstag die bis dahin parallele Entwicklung von Körpergewicht und Nasen-Schwanz-Länge durch die Stagnation der Längenzunahme infolge Epiphysenfugenverknöcherung unter Androgeneinwirkung bei gleichzeitig kontinuierlich fortgesetzter Zunahme des Körpergewichts, unterbrochen wird.

Wurde Wachstum in den bisher vorliegenden Arbeiten lediglich anhand von Körpergewichtswerten beschrieben und interpretiert, so glauben wir aufgrund unserer Werte sagen zu dürfen, daß es sich bei diesem Vorgang vielmehr um ein komplexes, multifaktoriell bedingtes Geschehen handelt, welches beide Parameter (Gewicht und Länge) zeitlich verschieden stark beeinflußt und zu entsprechenden qualitativen Verschiebungen in ihrem Verlauf führt. Stark vereinfachend könnte danach also von Phasen vorrangigen Körpergewichts- bzw. Phasen vorrangigen Längenwachstums gesprochen werden.

Erlaubt die Diskussion der Werte für Körpergewicht und Nasen-Schwanz-Länge lediglich Aussagen über symptomatische Änderungen bei männlichen Ratten, so soll nun mit der Besprechung der von uns untersuchten Hormonverläufe der Versuch unternommen werden, das kausale endokrine Geschehen zu erhellen. Es muß erwähnt werden, daß die von uns erzielten Ergebnisse keine realen Aussagen über Sekretions- und Produktionsvorgänge für diese Hormone erlauben. Einige Hormone unterliegen tageszeitlichen Schwankungen was ihre Sekretion betrifft, so z.B. das GH (Dunn et al., (1973); Tannenbaum und Martin, (1976)). Die jeweilige Ernährungssituation der Tiere ist eng mit der Somatomedinproduktion verknüpft

(Grant et al., (1973)). Durch die bereits in den Abschnitten 2.2., 2.4.1.und 2.4.2.beschriebenen Methoden der Blutgewinnung und Messung der Länge und des Gewichts wurde der Einfluß all dieser Faktoren möglichst gering gehalten.

Greifen zwar androgene Hormone modifizierend in geschlechtsspezifische Wachstumsvorgänge ein, so sind jedoch nach allgemein gültigen Forschungsergebnissen (Dickerman et al., (1972); Strosser und Miahle, (1975); Blazquez et al., (1974); sowie Yamamoto et al., (1970)) das Wachstumshormon, Somatomedin sowie Insulin als hormonelle Faktoren primär für Wachstumsvorgänge verantwortlich.

Bevor unsere Ergebnisse diskutiert werden, sei an dieser Stelle in kurzen Zügen der Wirkungsmechanismuns dieser Hormone, wie er sich nach dem aktuellen Wissensstand darstellt, erklärt. Evans und Long, (1921) erkannten erstmals die Bedeutung des GH für das Wachstum. Als Ursprungsort ist die Hypophyse zu nennen. Menschliches GH ist ein einkettiges Polypeptidhormon aus 191 Aminosäuren (Niall et al., (1973)). Direkt wirkt GH auf die Proteinsynthese in Muskel-, Herz-, Leber-und Fettgewebe (Jefferson und Korner, (1967); Kostyo, (1968); Ahren et al., (1969); Mombray et al., (1975)); indirekt über den Mediator Somatomedin auf die Epiphysenfugen. Als direktes Maß für das Knorpel- und damit das Längenwachstum kann der Sulfateinbau in Knorpelgewebe und damit die Bildung von Chondroitinsulfat nach Untersuchungen von Salmon et al., (1957) angesehen werden. So zeigen hypophysektomierte Ratten ein vermindertes Knorpelwachstum (Collins, (1961)), nach Substitution von GH wird das Knorpelwachstum wieder angeregt. Für den Menschen gilt die Beziehung GH-Wachstum auch unter pathologischen Verhältnissen derart, daß beim hypophysären Zwergwuchs erniedrigte

GH-Werte, bei Akromegalie aber gegenüber dem Normalwert erhöhte GH-Werte zu finden sind (Daughaday et al., (1959)). Darüber hinaus finden sich aber zahlreiche Situationen, in denen bei normalem GH-Spiegel ein vermindertes Wachstum zu beobachten ist (Laron et al., (1966); Pimstone et al., (1966); Hansen und Johansen, (1970); Grant et al., (1973); van den Brande und Du Caju, (1974b); Phillips und Young, (1976a), was den Schluß nahelegt, daß die Wirkung des GH über einen Mediator zustande kommt. Wegen des Einflusses dieses Mediators auf Chondroitinsulfat wurde er von Salmon und Daughaday, (1957) als Sulfation-Faktor bezeichnet. Wegen der Vielzahl weiterer Effekte des Sulfation-Faktors, so die Steigerung des Einbaus von $^{3}$H-Thymidin in DNS (Daughaday et al., (1966)), von $^{3}$H-Uridin in RNS, $^{14}$C-Leucin in Glucosaminoglykane (Salmon et al., (1968)) und die Aufnahme von $^{14}$C-Prolin in Kollagen (Daughaday et al., (1962)), wurde er von Daughaday 1972 in Somatomedin umbenannt. Somatomedin zeigt insulinähnliche Wirkungen, steigert die Proteinsynthese hypophysektomierter Ratten (Uthne et al., (1974)), beim Menschen den Glucose und Aminosäuretransport (Kostyo et al., (1973)) und die Lipidsynthese und Glucoseoxidation in den Fettzellen (Clemmons et al., (1974)).

Beim Somatomedin handelt es sich um keine chemisch einheitliche Substanz, sondern um niedermolekulare Peptidhormone, die als SM-A, SM-B, SM-C und NSILA-S (non-suppressible insulin like activity) bezeichnet werden. SM-A zeigt dabei neutralen, SM-B sauren und SM-C basischen Charakter (van Wyk et al., (1974); Uthne, (1973); Froesch et al, (1967)). Als Bildungsort für Somatomedin kann bei der Ratte nach Studien von Williams et al., (1974) und Mc Conaghey et al., (1972a+b) die Leber und die Niere angesehen werden.

Auch beim Menschen ist die Leber der Hauptbildungsort für das Somatomedin (Wu et al., (1974)). Daughaday et al., (1976) konnte bei einer insulinperfundierten Rattenleber eine Somatomedinfreisetzung bewirken. Umgekehrt führt eine partielle Hepatektomie, wie sie Uthne et al., (1972) durchführte, zu einer SM-A-Erniedrigung.

Daß das Somatomedin auch von der Ernährung abhängt, zeigte Phillips et al., (1976b) in seiner Studie von Ratten mit Streptozotocin-Diabetes, bei denen der Somatomedinspiegel erniedrigt ist und durch GH-Substitution nicht erhöht werden kann. Andererseits kann ein erniedrigter Somatomedinspiegel bei GH-Mangel durch Insulingabe nicht normalisiert werden (Spencer, (1979)). Diese synergistische Beziehung zwischen GH und Insulin in Bezug auf die Somatomedinfreisetzung aus der Rattenleber wurde von Binoux et al., (1980) gefunden. Weitere Studien hierzu stammen von Hintz et al., (1972); Underwood et al., (1972); Uthne, (1973); Daughaday et al., (1976); Phillips und Young, (1976a+b) und Canalis et al., (1977).

Für die Zeit vor und nach der Pubertät männlicher Ratten finden sich in der Literatur für die Somatomedinkonzentration kaum Verlaufskurven, vor allem nicht mit in Tagesabständen gemessenen Somatomedinwerten. Stuart et al., (1976) fand in seiner Studie direkt nach der Geburt der Ratte niedrige Somatomedinwerte, die danach kontinuierlich ansteigen. Dagegen sind direkt nach der Geburt die Insulin- und GH-Werte erhöht, was Stuart et al., (1976) zu dem Schluß kommen ließ, daß Somatomedin in der frühen postnatalen Phase nicht entscheidend für das Wachstum verantwortlich ist, sondern Insulin, vielleicht synergistisch mit Somatomedin, den Hauptstimmulator für das Wachstum darstellt. Die direkte Wirkung des Insulins auf das Wachstum haben bereits Salter

und Best, (1953) festgestellt. Eine Insulinbehandlung bei der Ratte erhöht die Nasen-Schwanz-Länge und das Körpergewicht. Beim Menschen fand Almquist et al., (1961) Entsprechendes, wobei hier bis zum 4.Lebensjahr der Somatomedinspiegel niedrig ist, zur Pubertät ein Maximum erreicht und danach wieder leicht abfällt. Auch Tato et al., (1975) fand diese Verlaufsform. Beim Menschen existieren klinische Situationen, die den Einfluß des Insulins auf das Wachstum verdeutlichen. So wiesen Pond, (1970); Birkbeck, (1972) und Phillips und Orawski, (1977) Wachstumsstörungen bei Kindern mit Diabetes nach.

In unserer Studie steigt die Somatomedinkonzentration im männlichen Rattenplasma bis zum 65.Tag kontinuierlich an, um dann bis zum 90.Tag leicht abzufallen. Der Verlauf der GH-Konzentration im Rattenplasma zeigt bis zum 45.Tag eine minimale Zunahme, um dann sprunghaft auf Maximalwerte um den 55.Tag anzusteigen. Danach erfolgt ein ebenso steiler Abfall auf Anfangswerte. Die Insulinkonzentration im Rattenplasma zeigt vom 15.-57.Tag einen flachen Anstieg, um danach abzufallen, wobei der Nadir der Kurve um den 65.Tag liegt. Es folgt ein erneuter, beinahe linearer Anstieg der Insulinwerte bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes am 90. Tag. Im Gegensatz zu GH und Insulin weist der Verlauf der Hormonkonzentrationen für Somatomedin eine größere Kontinuität auf, sichtbar vor allem am stetigen Anstieg der gemessenen Werte in Form einer sigmoidalen Kurve bis zum 60.Tag. Danach erfolgt ein geringer Konzentrationsabfall bis zum 90.Tag.

Ähnliche Ergebnisse wie wir erzielten Hildebrand, (1981) und Ranke et al., (1981) mit ihren Studien über den GH-, Insulin- und Somatomedinverlauf bei der Ratte. Ein deutlicher Anstieg des Somatomedins bis zum 60.

Alterstag der männlichen Ratte ist offensichtlich eine Antwort auf den geringen GH-Anstieg, bedingt wohl durch eine hohe Empfindlichkeit der GH-Rezeptoren. Kostyo und Isaksson, (1977) fanden, daß das GH zu der Zeit am niedrigsten ist, wenn das somatische Wachstum am meisten von ihm gesteuert wird. Dies zeigt, daß niedrige Hormonwerte nicht gleichbedeutend mit geringer Wirkung sind. Vielmehr muß hier eine besonders hohe Empfindlichkeit der Gewebe für GH vorliegen, um die hohe Somatomedinkonzentration und folgend das große Wachstum erklären zu können. Später scheint sich eine gewisse Toleranz der Rezeptorzellen gegenüber GH einzustellen, was eine vermehrte GH-Ausschüttung zur Steigerung der Somatomedinkonzentration nötig werden läßt.

Die Hypothese, daß der stark ansteigende Somatomedinverlauf im männlichen Rattenplasma bei weitestgehend niedrigem GH-Spiegel durch die Wirkung des Insulinanstieges zustande kommt, wie sie von Hildebrand, (1981) formuliert wurde, läßt sich nach unseren Ergebnissen nicht aufrecht erhalten, da das Insulin wie auch das GH anfangs nur geringe, praktisch konstant bleibende Konzentrationswerte aufweist.

Eine synergistische Wirkung von GH und Insulin bezogen auf Somatomedin, wie sie Hildebrand, (1981) bei der Ausführung seiner Hypothese zugrunde legt und wie sie auch in den Studien von Daughaday et al., (1976); Phillips und Young, (1976a+b); Phillips und Orawski, (1977) vorzufinden ist, steht im Widerspruch zu früheren Arbeiten. Danach hat GH eine diabetogene Wirkung, ist primär also ein Insulinantagonist. Luft und Cerasi, (1964) zeigten durch GH-Gabe einen deutlichen Anstieg des Insulins als Antwort auf Glucosebelastung bei

Patienten mit Hypophysenunterfunktion. Andere Autoren wie Grodsky et al., (1962); Bouman und Bosboom, (1965); Frohman et al., (1967); Malaisse et al., (1968) fanden keine erhöhte Insulinfreisetzung nach GH-Gabe.

Da GH aufgrund seines diabetogenen Effekts sekundär zum Anstieg des Insulins beiträgt, erhöht es letztlich die Insulinsekretion. Dies würde also, auf Verlaufskurven übertragen, einen etwa parallelen Verlauf von GH und Insulin erwarten lassen, wie er in unseren Ergebnissen vorzufinden ist.

Der Vergleich der GH-Kurve mit der des Menschen zeigt, daß auch beim Menschen ein pubertaler, allerdings stärker ausgeprägter Anstieg vorliegt (Finkelstein et al., (1972); Parlow, (1973); Kantero et al., (1975)); andere Autoren wie Thompson et al., (1972) fanden hingegen diesen Anstieg nicht. Bei der Ratte wurden die unterschiedlichsten Verläufe der GH-Konzentration beschrieben. Stuart et al., (1976) fand nach der Geburt einen starken GH-Abfall auf konstant bleibende niedrige Werte bis zum 40.Tag. Strosser und Miahle, (1975) und Dickerman et al., (1972) fanden einen GH-Anstieg bis zum Erreichen eines Plateaus, das bei Dickerman am 60., bei Strosser und Miahle erst am 80.Alterstag erreicht wurde.

Scheint uns so die Beziehung GH/Somatomedin im Rahmen der uns zur Verfügung stehenden Ergebnisse unter besonderer Berücksichtigung des Insulins schlüssig interpretiert, gilt es nun die Beziehungen Somatomedin/Wachstum, GH/Wachstum und Insulin/Wachstum näher zu beleuchten.

Eine gute Korrelation zwischen dem Somatomedinverlauf und dem Verlauf der Nasen-Schwanz-Länge ist in unserer Studie durchaus feststellbar (s.Abb.3). Bis zum 60.Tag

der männlichen Ratte zeigen alle Kurven einen kontinuierlichen Anstieg; danach stagnieren bzw. fallen die Kurve der Längenzunahme und die der Somatomedinkonzentration, während der Verlauf der Gewichtsentwicklung unvermindert weiter ansteigend ist. Diese weitere Zunahme des Wachstumsparameters Körpergewicht nach dem 60.Tag trotz stagnierender Nasen-Schwanz-Länge bzw. leicht abfallender Somatomedinkonzentration kann durch den bereits erwähnten anabolen Effekt der zu dieser Zeit hohen Sexualhormonmengen erklärt werden.

Vergleicht man in unserer Studie die Wachstumsgeschwindigkeiten mit der ersten mathematischen Ableitung der Kurve des Somatomedinverlaufes, so fällt die zeitliche Übereinstimmung der Peaks dieser Kurven ins Auge. Um auf die eingangs gestellte Frage nach der zeitlichen Abhängigkeit zwischen Hormongröße und Wachstum zu kommen, so zeigt sich, daß verschiedene Hypothesen über diesen Zusammenhang, die es in dieser Studie auch zu erhärten gilt, folgendermaßen formuliert werden können:

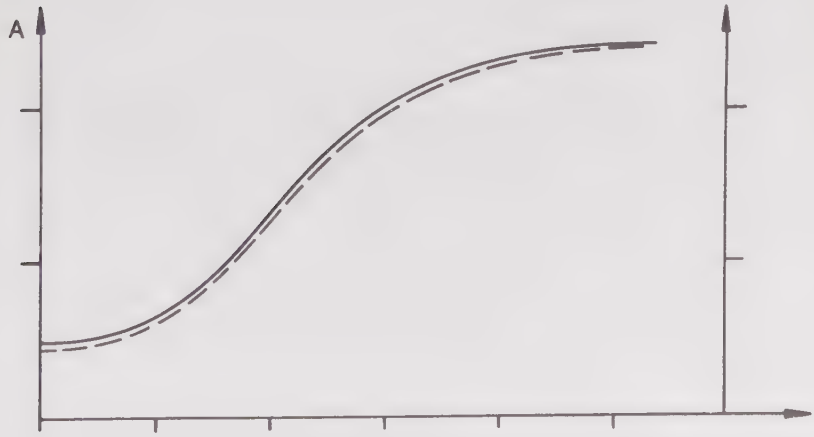


Abb.14: Es besteht ein direkter zeitlicher Zusammenhang zwischen Hormonausschüttung und Wachstum

Der oben beschriebene Abschnitt der Wachstumssteuerung unterliegt wohl weitestgehend einer direkten Proportionalität, was aus Abb.3 deutlich zu ersehen ist.

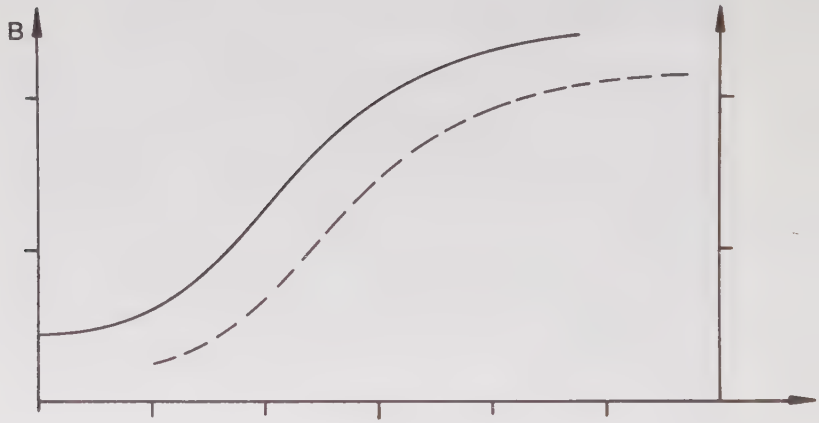


Abb.15: Es besteht eine zeitliche Abhängigkeit, bei der Hormonausschüttung und Wachstum zwar parallel, aber zeitlich versetzt ablaufen

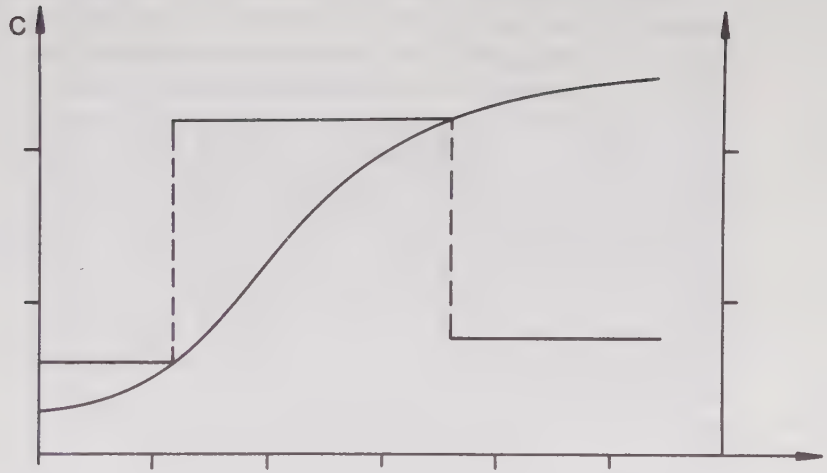


Abb.16: Nicht die Absolutkonzentration eines Hormons ist für den Wachstumsvorgang verantwortlich, sondern maßgebend ist die Änderungsgeschwindigkeit, mit der sich die Hormonkonzentration im Plasma verändert; mathematisch ausgedrückt handelt es sich um die 1.Ableitung der oben dargestellten Hormonkonzentrationskurven

Es bleibt noch die Beziehung GH/Wachstum anhand unserer Ergebnisse näher zu diskutieren. Bei den männlichen Ratten fällt bei der Betrachtung der Verlaufsformen von GH und von der Längen- bzw. Gewichtswachstumsgeschwindigkeit die zeitliche Überlagerung des Peaks bei GH bzw. des zweiten Maximums bei den Wachstumsgeschwindigkeiten ins Auge. Dieser sprunghafte GH-Anstieg bewirkt also einen zweiten, in die Zeit der Pubertät fallenden Wachstumsschub. Daß dieser zweite Wachstumsschub bei weiblichen Tieren ausbleibt (s.Kleber, (1982)), liegt wohl an dem Einfluß von Testosteron auf GH (Birge, (1967)). In diesem Zeitintervall kommt es um den 55.Tag durch Überlagerung adrenaler und gonadaler Testosteronausschüttung zu einem starken Testosteronanstieg mit entsprechender Wirkung auf die GH-Sekretion und die Wachstumsgeschwindigkeit. Die Ausführung dieses Gedankenganges soll der Besprechung der Hormone Testosteron und DHEA vorbehalten werden, da hierzu bisherige Erkenntnisse über das Einwirken von Androgenen auf das Wachstum erst aufgeführt werden sollten.

Daß das Insulin neben der bereits erwähnten indirekten Wirkung über die Beeinflußung des Somatomedins einen direkten Einfluß auf das Längen- und Gewichtswachstum der Ratte besitzt, ist bereits von Salter und Best, (1953) und Stuart et al., (1976) festgestellt worden. Salter und Best, (1953) erreichten durch eine Insulinbehandlung bei der Ratte eine erhöhte Nasen-Schwanz-Länge und ein erhöhtes Körpergewicht. Auch beim Menschen mit Diabetes zeigen sich manchmal Wachstumsstörungen, die auf den Einfluß des Insulins deuten (Pond, (1970); Birkbeck, (1972); Phillips und Orawski, (1977)).

Unsere Ergebnisse untermauern die obigen Resultate über die direkte Insulin/Wachstumsbeziehung. Das prä-

pubertäre Entwicklungsintervall der Ratten ist gekennzeichnet durch die deutlichsten Veränderungen der Nasen-Schwanz-Länge und des Körpergewichts; die direkte Insulin/Wachstumsbeziehung scheint in diesem Abschnitt nach unseren Ergebnissen unwahrscheinlich, da nur geringe Insulinkonzentrationen im Plasma nachgewiesen wurden. Dagegen scheint bei dem zweiten, nur bei männlichen Ratten festgestellten pubertären Wachstumsschub um den 55. Tag der direkte Insulineinfluß von Bedeutung zu sein,zumal Insulin hier seine Maximalwerte einnimmt.

In dem von uns untersuchten Lebensabschnitt durchläuft die männliche Ratte neben einer Entwicklung, die Länge und Gewicht verändert, eine Periode rascher sexueller Reifung mit starker hormoneller Umstellung, die man als Pubertät bezeichnet. Es sollen deshalb nachfolgend die Verlaufsformen der Hormone Testosteron, DHEA und Prolaktin diskutiert werden. Die Anlage der Studie erlaubt daran anschließend den Versuch, nach Beziehungen dieser Hormone zum Wachstumsgeschehen zu fragen und sie gegebenenfalls zu analysieren.

Unsere Ergebnisse zeigen einen postnatalen Abfall der Testosteronkonzentration bis zum 29.Tag. Danach ist bis zum 35.Tag kein Testosteron im Rattenplasma nachweisbar. Es folgt ein zweiphasiger Anstieg des Testosterons auf Maximalwerte bis zum 57.Tag, um dann auf ein geringgradig niedrigeres Plateau abzufallen, welches bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes praktisch konstant bleibt. Vergleicht man den Testosteronverlauf männlicher und weiblicher Ratten (s.Kleber, (1982)), so zeigt sich, daß bei den weiblichen Tieren die zweite Phase des Hormonanstieges ausbleibt. Diese von uns ermittelte Testosteronkurve ähnelt im Ganzen gesehen der des Menschen, bei der auch in jungen Jahren niedrige Spiegel auftreten, die ab dem 10.Lebensjahr steil ansteigen (Faiman und Winter, (1974)).

Unsere Ergebnisse von Testosteron sind in guter Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur (Resko et al., (1968); Grota, (1971); Miyachi et al., (1973); Odell, (1974); Döhler und Wuttke, (1975); Gupta et al., (1975a+b); Lee, (1975b); De Jong und Sharpe, (1977); Smith et al., (1977)). Allen Verlaufsformen ist gemeinsam, daß zu Beginn der Pubertät der Testosteronspiegel ansteigt. Der Zeitpunkt hierfür liegt zwischen dem 25.und 45.Alterstag; der Anstieg wird als verschieden stark angegeben, was möglicherweise auf die unterschiedlichen Bedingungen der Tierhaltung zurückzuführen ist. Nach der Pubertät finden die Autoren unterschiedliche Verläufe, wobei Miyachi et al., (1973) und Lee, (1975b) einen fortgesetzten Anstieg beobachten, während andere, sich in der Mehrzahl befindliche Autoren eine Plateaubildung bzw. einen geringgradigen Abfall feststellen (Grota, (1971); Gupta et al., (1975a+b); De Jong und Sharpe, (1977); Smith et al., (1977); Ranke et al., (1981); Hildebrand, (1981); Breitner, (1981); Rudolph, (1981); Kleber, (1982)).

Der Verlauf der DHEA-Konzentration im Plasma bedarf genauer Betrachtung, zumal nur wenige Arbeiten hierüber vorliegen, die kein genaues Bild abgeben (Cutler et al., (1978); Rivarola, (1968); Hildebrand, (1981)). Beim Menschen sind Dehydroepiandrosteronverläufe gut beschrieben (Hopper und Yen, (1975); Copeland et al., (1977); Peretti und Forest, (1976)). Unsere Überlegungen über den Testosteronverlauf werden durch den Verlauf des DHEA als in der Synthesereihe der $C_{19}$-Steroide vorangeschaltetes Hormon noch verdeutlicht. Mit Ausnahme von Hildebrand, (1981) gelang es bisher nur, Unterschiede der DHEA-Serumspiegel zwischen unreifen und reifen Tieren darzustellen (Cutler et al., (1978)). Eine querschnittliche Studie von der präpubertären bis zur postpubertären Entwicklungsphase bei in Tagesab-

ständen gemessener DHEA-Konzentration scheiterte bisher an der ungenügenden Empfindlichkeit der Assays für die zum Teil doch recht niedrigen DHEA-Werte bei der juvenilen Ratte. Beim Menschen steigt die DHEA-Sekretion vor der Pubertät etwa zwischen dem 7.-10.Lebensjahr an und erreicht bis zum 13.-15.Lebensjahr ihr Plateau, von dem aus wiederum ein Abfall erfolgt (Hopper und Yen, (1975); Lee und Migeon, (1975c); Sizonenko und Paunier, (1975); Ducharme et al., (1976); Korth-Schutz et al., (1976); Reiter et al., (1977)).

Unsere Ergebnisse zeigen einen postnatalen Abfall der DHEA-Konzentration im Rattenplasma bis zum 25.Tag. Danach ist bis zum 37.Tag kein DHEA nachweisbar. Mit dem 38.Tag beginnt dann eine Entwicklung, die einen zum Testosteron analogen, zweiphasigen Anstieg aufweist. Um den 55.Tag ergibt sich ein Maximalwert, dem ein starker Abfall auf ein bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes praktisch konstantes Plateau folgt. Dieser Verlauf zeigt deutliche Parallelen zur menschlichen DHEA-Charakteristik.

Zusammenfassend läßt sich für den Verlauf der Testosteron- bzw. Dehydroepiandrosteronkonzentration im männlichen Rattenplasma folgendes sagen (s. auch Abb.10 und 11):

- Beide Hormone zeigen einen postnatalen Abfall auf Werte unterhalb der RIA-Empfindlichkeit.
- Nach einem Zwischenintervall von 6-13 Tagen nicht meßbarer Hormonproduktion beginnt ein zweiphasiger Anstieg, wobei die zweite Phase den Pubertätsbeginn i.e.S. markiert.
- Danach erfolgt ein Abfall auf ein konstantes adultes Niveau.

Die qualitative Übereinstimmung in der zeitlichen Entwicklung zwischen Testosteron und DHEA, die auch Kleber, (1982) bei weiblichen Ratten feststellen konnte, läßt den Versuch zu, die beschriebenen Verlaufsformen der genannten Steroidhormone als Folge zweier verschiedener, zeitlich versetzt sezernierender, sich in ihrer Wirkung addierender Hormonquellen zu deuten. Beide Hormone zeigen einen zweiphasigen Anstieg auf adulte Werte, wobei der erste Anstieg als geschlechtsunspezifisch zu bezeichnen ist, da er bei beiden Geschlechtern vorzufinden ist. Die Tatsache, daß bei beiden Geschlechtern diese erste Phase des Anstieges vorliegt, scheint darauf hinzuweisen, daß dieser Abschnitt der Testosteronkurve adrenaler Herkunft ist. Ab dem 43.Tag scheint bei männlichen Tieren eine zweite, gonadale Hormonquelle allmählich tätig zu werden. Die gemessenen Testosteronkonzentrationen im männlichen Rattenplasma ergeben sich somit aus der sich addierenden Sekretion der Nebennieren und Gonaden. Mit dem 60.-65.Tag und damit sicherlich dem Ende der Pubertät erreicht die Gonadenproduktion für Testosteron ihren adulten Endwert. Der folgende, geringgradige Abfall auf das bis zum Untersuchungsende konstante Plateau, läßt sich durch die nachlassende Nebennierensekretion bei etwa konstanter gonadaler Sekretion erklären. Der postpubertäre Testosteronspiegel ist somit überwiegend gonadaler Herkunft. Der ermittelte DHEA-Verlauf untermauert den oben angeführten Mechanismus.

Der zeitliche Verlauf des Prolaktins weist große Ähnlichkeit mit denen der oben erörterten Steroidhormone auf, was aufgrund der Andersartigkeit in Bezug auf Herkunft und chemische Struktur nicht unbedingt zu erwarten wäre. Nach unseren Ergebnissen fällt der Prolaktinspiegel von postnatal hohen Werten bis zum 28. Tag ab. Danach erfolgt ein zweiphasiger Anstieg mit

erstem Maximum um den 37.Tag und zweitem Maximum um den 57.Tag. Das adulte Tier zeigt ein konstantes Plateau.

Diese Verlaufsform stimmt mit Ergebnissen von Negro-Vilar et al., (1973), Döhler und Wuttke,(1974 und 1975) gut überein. Döhler und Wuttke, (1974) beobachteten allerdings in der frühen postnatalen Zeit niedrige Serumprolaktinspiegel.

Prolaktin, welches ausschließlich hypophysär sezerniert wird, zeigt, wie bereits erwähnt, einen zu Testosteron und DHEA analogen Verlauf, weswegen vermutet werden kann, daß es in seiner Sekretion von Testosteron, DHEA oder synchron hierzu aus der Nebenniere oder den Testes ausgeschütteten Steroiden beeinflußt wird. Die Frage nach einer zeitlichen Abhängigkeit, in diesem Falle zwischen den beiden Hormonverläufen, muß, wie aus Abbildung 13 deutlich zu ersehen ist, wie folgt beantwortet werden: Es besteht eine zeitliche Abhängigkeit, bei der die Androgenausschüttung und die folgende Prolaktinsekretion zwar weitgehend parallel, aber zeitlich versetzt ablaufen (s.Abb.15).

Über die Rolle des Prolaktins bei männlichen Individuen verschiedener Spezies besteht noch keine Klarheit. Einige Autoren machen das Prolaktin für das Wachstum und die Entwicklung der Geschlechtsanhangsorgane bei der männlichen Ratte mitverantwortlich (Meites und Nicoll, (1966); Dorfman, (1972)). Nach Negro-Vilar et al., (1973) steigert sich das Wachstum der Prostata und des Samenbläschens in der männlichen unreifen Ratte durch Prolaktin, wobei dieser Effekt auch in kastrierten oder hypophysektomierten Ratten beobachtet wird. Pasqualini, (1953) und Antliff et al., (1960) zeigten, daß bei kastrierten Ratten die Reaktion auf zugeführtes Testosteron durch Prolaktin bestärkt wird. Exogen zugeführtes Prolaktin bewirkt ein frühzeitiges Ein-

setzen der Pubertät (Clemens et al., (1969)). Beim Menschen liegen keine querschnittlichen Studien über den Prolaktinverlauf vor; auch sind trotz der experimentell nachgewiesenen Wirkungen die Hauptfunktionen des Prolaktins im menschlichen Körper nicht bekannt.

Obwohl in unserer Studie keine Untersuchungen über die Gonadotropine FSH und LH gemacht wurden, die mit ihrem Anstieg den Pubertätsbeginn markieren, kann dennoch der Versuch gemacht werden, aus den ermittelten Hormonverläufen Aussagen über den zeitlichen Ablauf der Pubertät zu gewinnen.

Die meisten Veränderungen in den Hormonspiegeln sind präpubertär und pubertär festzustellen. Es ist daher sinnvoll sich zu fragen, wann sich die Reifung der männlichen Ratte abspielt; sie ist ein komplexer Prozeß, der auch von neuroendokrinen Mechanismen, die ja letztlich die Gonadotropinausschüttung steuern, abhängt und nicht nur von der Reifung der Gonaden (Gupta et al., (1975b)). Aus zahlreichen Studien z.B. von Monbon et al., (1974); Bloch et al., (1974); Goomer et al., (1977) zeigt sich eine gewisse Schwankungsbreite der Pubertät sowohl beim Menschen als auch bei der Ratte.

Die aus unseren Untersuchungen möglichen Aussagen lassen sich folgendermaßen formulieren: Unter der postulierten Voraussetzung, daß der Beginn gonadaler Hormonproduktion mit dem Pubertätsbeginn i.e.S. gleichzusetzen ist, tritt dieser bei den von uns untersuchten Tieren etwa am 40.-43.Tag ein. Hildebrand, (1981) fand dagegen den Pubertätsbeginn um ca.5 Tage früher, andere Autoren wie Grota, (1971); Resko et al., (1968); Gupta et al., (1975a+b) legten den Pubertätsbeginn zwischen den 25.-45.Alterstag der Ratte, wobei diese zeitlichen Schwankungen möglicherweise auf die verschiedenen Rat-

tenarten oder aber die unterschiedlichen Bedingungen bei der Tierhaltung zurückzuführen sind. Der vor dem 40.-43.Tag liegende Altersabschnitt wäre dann als präpubertär zu bezeichnen. Er beinhaltet die Adrenarche, die durch die Steroidhormonausschüttung der Nebennieren gekennzeichnet ist und sich nach unseren Ergebnissen etwa vom 35.-43.Tag erstreckt. Eine Einteilung in durch einzelne, charakteristische klinische Merkmale gekennzeichnete Stadien ist bei der Ratte nicht möglich (Tanner, (1962)). Der Zeitpunkt der Fertilität ist dagegen bei den Wistar-Ratten durch Studien von Steinbeck und Neumann, (1971) gut definiert.

Im weiteren soll der mögliche Einfluß der Androgene auf das Wachstum erörtert werden.

Primär wird das Wachstum, wie oben bereits festgestellt, durch GH und Somatomedin, vielleicht synergistisch unterstützt durch Insulin,gesteuert, was durch die Übereinstimmung einzelner Parameter in wesentlichen Punkten belegt werden konnte, wobei v.a. die auffällige zeitliche Gleichheit der mathematischen Ableitungen ins Auge fällt. Unsere Aussagen werden auch durch die Literaturangaben gestützt.

Ein wesentlicher Aspekt wurde bisher bei der Erörterung der Längen- und Gewichtskurven allerdings außer Acht gelassen. In Abb.3 zeigt sich, daß nach dem 55.-60.Alterstag der männlichen Ratte bei abnehmendem Somatomedin und GH eine Längen- und Gewichtskurvencharakteristik vorliegt, die nicht überzeugend mit dem Somatomedin- bzw. GH- oder Insulinverhalten gedeutet werden kann.

Die Längenzunahme der Tiere zeigt eine deutliche Stagnation, die mit dem Hormonabfall noch einhergeht, während die fortlaufende Gewichtszunahme hierzu im Widerspruch steht. Es liegt nahe, für diese Diskrepanz die zu diesem Zeitpunkt hohen Androgenkonzentrationen ver-

antwortlich zu machen, zumal ihre anabole, extragenitale Wirkung bekannt ist. Der direkte Einfluß des Testosterons auf die Sekretionsrate von GH und damit auf das Wachstum ist beim Menschen durch Studien von Illig und Prader, (1970); Raiti et al., (1973) und Martin et al., (1968) gesichert. Auch bei der Ratte ist nach Testosterongabe der GH-Spiegel erhöht (Birge et al., (1967)).

Die um den 55.-60.Tag hohen Androgenkonzentrationen im Blut männlicher Tiere scheinen somit einerseits die Längenentwicklung durch den Verschluß der Epiphysenfugen zu limitieren, was Winter, (1978) bereits aufgezeigt hat; andererseits bewirken sie durch ihren anabolen Effekt eine fortgesetzte Gewichtszunahme. Man könnte vermuten, daß bereits die ersten Maxima der Gewichts- und Längenwachstumsgeschwindigkeit kausal mit dem als geschlechtsunspezifisch bezeichneten ersten, adrenal bedingten Maximum der Androgenkonzentration korreliert sind, was allerdings mit Gewißheit nicht aufzuzeigen ist.

Untermauert werden unsere Überlegungen durch klinische Situationen, die zeigen, daß Wachstumsstörungen unter Androgeneinfluß dadurch geprägt sind, daß insgesamt ein Minderwuchs entsteht, obwohl zunächst ein beschleunigtes Längenwachstum vorliegt. Der Grund für diesen Tatbestand ist der frühe Schluß der Epiphysenfugen. Im Tierversuch zeigen Androgene ebenfalls Einfluß auf das Wachstum. Tartellin et al., (1975) fand nach Behandlung mit T-Propionat eine signifikante Erhöhung des Körpergewichts.

Untersuchungen über den unmittelbaren Einfluß des Prolaktins auf das Wachstum der männlichen Ratte sind uns nicht bekannt. Prolaktin vermag jedoch die Freisetzung von SLA (somatomedin-like aktivity) in der Rattenleber und somit möglicherweise auch eine Wachstumsbeschleu-

nigung zu bewirken (Hill et al., (1977)). Ob dieser Effekt wie der einer GH-Sekretionsstimulation beim Menschen durch die chemische Verwandtschaft von GH und Prolaktin zustande kommt, kann nur vermutet werden. Diese Annahme ist wahrscheinlich, da in der Leber Rezeptoren für GH und Prolaktin vorhanden sind (Ranke et al., (1976)).

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der Studie ist, die Funktion wachstums- und geschlechtsrelevanter Hormone männlicher Ratten, ihre zeitlichen Veränderungen und wechselseitigen Beeinflussungen, d.h. der Wachstumsverlauf, seine Steuerung durch das Wachstumshormon, durch Somatomedin und Insulin, der Verlauf der Sexualhormone Testosteron und Dehydroepiandrosteron sowie deren Beziehung zum Wachstum aufzudecken. Hierbei wurde folgendes deutlich:

- Primär wird das Wachstum als komplexer Vorgang bei Mensch und Ratte hormonell gesteuert durch GH, Insulin und Somatomedin, wobei bestimmte Androgene modifizierend eingreifen.
- Das Wachstum verläuft biphasisch mit präpubertärem und pubertärem Maximum an Wachstumsgeschwindigkeit.

Unterteilt man den Untersuchungszeitraum vom 15.-90. Tag in verschiedene Abschnitte, so zeigt sich, daß diese jeweils durch verschiedene Hormone primär geprägt sind. Anfangs weisen bis auf Somatomedin die untersuchten Hormone nur geringe Konzentrationen auf. In diesem Abschnitt scheint das Wachstum vorrangig durch Somatomedin beeinflußt. Der Peak der Kurve für die zeitliche Änderung des Somatomedins am 30.-35. Tag stimmt gut mit dem ersten Maximum der Körpergewichts- und Nasen-Schwanz-Längenwachstumsgeschwindigkeit überein. Der zweite, pubertäre Wachstumspeak am 55.Tag, der bei weiblichen Ratten nicht zu beobachten ist, koinzidiert mit dem Maximum an GH-, Insulin sowie an DHEA-, Testosteron und Prolaktinkonzentration. Daß bei weiblichen Ratten dieser zweite, pubertäre Wachstumsschub ausbleibt, liegt wohl an der Interaktion von GH und Teststeron; letzteres nimmt gerade zu diesem Zeitpunkt um den 55.Tag bei männlichen

Tieren zusammen mit DHEA Maximalwerte an, während weibliche Tiere nur geringe Androgenkonzentrationen aufweisen.

- Die zeitliche Entwicklung der Androgene DHEA und Testosteron erfolgt biphasisch.

Dies läßt den Versuch zu, dieses als Folge zweier verschiedener, zeitlich versetzt sezernierender, sich in ihrer Wirkung teilweise addierender Hormonquellen zu deuten. Die erste Phase des Androgenanstiegs ist adrenaler Herkunft und bei beiden Geschlechtern um den 40.Alterstag vorzufinden. Der zweite, nur bei männlichen Tieren zu beobachtende Androgenanstieg am 43.Tag entsteht durch Überlagerung adrenaler und gonadaler Hormonsekretion.

Unter der postulierten Voraussetzung, daß der Beginn gonadaler Hormonproduktion mit dem Beginn der Pubertät i.e.S. gleichzusetzen ist, tritt letzterer bei männlichen Ratten am 43.Tag ein. Der davor liegende Altersabschnitt ist als präpubertär zu bezeichnen und beinhaltet die Adrenarche, die durch Androgenausschüttung der Nebenniere gekennzeichnet ist und sich etwa vom 30.-40.Alterstag der Ratte erstreckt.

## 6. TABELLARISCHER ANHANG

- Zusammensetzung des Puffers nach Friedländer:

Natriumphosphat-Stammpuffer (pH 7,5; 0,5mol) bestehend aus:

$Na_2HPO_4 \times 2H_2O$ : 34,5g (Merck No.6580)
MG : 177,99

$NaH_2PO_4 \times 2H_2O$ : 8,737g (Merck No.6345)
MG : 156,01

Der Friedländer Puffer selbst setzt sich zusammen aus:

| | |
|---|---|
| Natriumphosphat-Stammpuffer | : 50,00ml |
| Na-Acid (Merck No.6688) | : 0,25g |
| Rinder-Albumin (Behring ORHD 20/21) | : 1,25g |
| Aqua dest. | : 450,00ml |

- Zusammensetzung des Puffers für die Somatomedinbestimmung:

Die Pufferlösung wurde kurz vor Gebrauch hergestellt, indem 20ml eines konzentrierten Stock-Puffers, 20ml Aminosäurelösung und 1ml Antibiotikalösung gemischt und mit Aqua dest. auf 200ml aufgefüllt wurden. Die Aminosäure- und die Antibiotikalösung wurden in Polyäthylenfläschen eingefroren gelagert, der Stock-Puffer bei 4°C in einem Erlenmeyerkolben.

Stock-Puffer : wäßrige Lösung (Aqua dest.) von

| | |
|---|---|
| Tris | 30,00 mMol/l |
| NaCl | 114,20 mMol/l |
| KCl | 4,60 mMol/l |
| $MgSO_4 \times 7H_2O$ | 0,32 mMol/l |
| $Na_2HPO_4 \times 2H_2O$ | 1,00 mMol/l |
| $MgCl_2 \times 2H_2O$ | 1,00 mMol/l |
| Glucose | 17,00 mMol/l |

Aminosäurelösung : wäßrige Lösung von

| | |
|---|---|
| Cystin | 12,00 mg/100ml |
| Methionin | 4,45 mg/100ml |
| Phenylalanin | 8,25 mg/100ml |
| Tyrosin | 10,85 mg/100ml |
| Arginin | 17,40 mg/100ml |
| Lysin | 29,25 mg/100ml |
| Histidin | 12,40 mg/100ml |
| Tryptophan | 10,20 mg/100ml |
| Isoleucin | 9,20 mg/100ml |
| Leucin | 17,05 mg/100ml |
| Threonin | 14,25 mg/100ml |
| Valin | 29,30 mg/100ml |
| Glutamin | 83,35 mg/100ml |
| Serin | 11,55 mg/100ml |
| Glycin | 15,75 mg/100ml |

Antibiotikalösung: eingefroren in 1ml-Portionen

| | |
|---|---|
| Penicillin K (G) | 10000 E/ml |
| Streptomycin | 10mg/ml |
| Kanamycin | 20mg/ml |
| Nystatin | 4000 E/ml |

- Dextrankohle

2,5% Charcoal - 0,25% Dextran T70 in 0,01 M Phospate-Saline Buffer pH 7,4.

Wertetabellen:

Tab.5: Längen männlicher Ratten in Zentimeter

| Alterstag | n | $\bar{x}$(cm) | s(cm) | ΔL(cm/d) Ø10T/10 | Ø5T/5 |
|---|---|---|---|---|---|
| 15 | 5 | 13,9 | 0,9 | | |
| 17 | 6 | 15,6 | 0,5 | | |
| 19 | 14 | 15,9 | 0,7 | | |
| 20 | | | | 0,580 | 0,54 |
| 21 | 12 | 17,3 | 0,8 | 0,585 | 0,51 |
| 22 | 10 | 17,6 | 1,0 | 0,540 | 0,40 |
| 23 | 13 | 18,7 | 1,2 | 0,565 | 0,59 |
| 24 | 10 | 18,7 | 0,5 | 0,660 | 0,56 |
| 25 | 10 | 19,7 | 1,0 | 0,670 | 0,62 |
| 26 | 11 | 20,6 | 1,1 | 0,680 | 0,66 |
| 27 | 14 | 20,5 | 0,7 | 0,660 | 0,68 |
| 28 | 14 | 21,4 | 1,1 | 0,565 | 0,54 |
| 29 | 13 | 22,5 | 0,9 | 0,580 | 0,76 |
| 30 | 13 | 22,3 | 1,0 | 0,540 | 0,72 |
| 31 | 12 | 24,1 | 1,1 | 0,560 | 0,70 |
| 32 | 15 | 24,2 | 0,9 | 0,570 | 0,64 |
| 33 | 15 | 24,0 | 1,1 | 0,650 | 0,59 |
| 34 | 15 | 24,5 | 1,1 | 0,660 | 0,40 |
| 35 | 14 | 25,1 | 0,6 | 0,590 | 0,36 |
| 36 | 14 | 26,2 | 0,5 | 0,520 | 0,42 |
| 37 | 12 | 26,7 | 1,0 | 0,520 | 0,50 |
| 38 | 13 | 26,7 | 0,9 | 0,510 | 0,71 |
| 39 | 14 | 29,1 | 0,4 | 0,510 | 0,92 |
| 40 | 12 | 27,9 | 1,1 | 0,500 | 0,82 |
| 41 | 12 | 29,3 | 0,8 | 0,450 | 0,62 |
| 42 | 12 | 29,4 | 0,7 | 0,410 | 0,54 |
| 43 | 10 | 29,5 | 0,6 | 0,340 | 0,32 |
| 44 | 11 | 29,6 | 0,8 | 0,250 | 0,10 |
| 45 | 10 | 30,1 | 1,1 | 0,270 | 0,18 |
| 46 | 8 | 30,7 | 0,7 | 0,300 | 0,28 |
| 47 | 8 | 30,8 | 0,4 | 0,340 | 0,28 |
| 48 | 7 | 31,3 | 0,3 | 0,400 | 0,36 |
| 49 | 7 | 31,6 | 0,6 | 0,430 | 0,40 |
| 50 | 7 | 31,9 | 0,9 | 0,415 | 0,36 |
| 51 | 6 | 32,3 | 0,6 | 0,390 | 0,32 |
| 52 | 6 | 32,3 | 1,1 | 0,410 | 0,32 |
| 53 | 6 | 33,5 | 0,9 | 0,440 | 0,40 |
| 54 | 6 | 33,9 | 1,1 | 0,420 | 0,46 |
| 55 | 5 | 35,1 | 0,7 | 0,400 | 0,47 |
| 56 | 6 | 34,6 | 0,6 | | 0,46 |
| 57 | 6 | 34,9 | 0,5 | | 0,52 |
| 58 | 5 | 35,7 | 0,8 | | 0,62 |
| 59 | 5 | 35,8 | 0,8 | | 0,38 |
| 60 | 5 | 35,9 | 0,7 | 0,175 | 0,33 |
| 65 | 5 | 36,0 | 0,9 | 0,060 | 0,02 |
| 70 | 5 | 36,5 | 1,0 | | 0,10 |
| 80 | | | | 0,095 | |
| 90 | 5 | 38,4 | 1,3 | | 0,09 |

Tab.6: Gewichte männlicher Ratten in Gramm

| Alterstag | n | $\bar{x}$(g) | s(g) | ΔG(g/d) Ø10T/10 | Ø5T/5 |
|---|---|---|---|---|---|
| 15 | 11 | 19,5 | 2,9 | | |
| 17 | 12 | 22,8 | 1,9 | | |
| 19 | 14 | 25,0 | 3,0 | | |
| 20 | | | | 2,250 | 1,58 |
| 21 | 15 | 29,8 | 4,6 | 2,245 | 1,73 |
| 22 | 14 | 32,4 | 4,2 | 2,500 | 1,92 |
| 23 | 17 | 33,9 | 5,2 | 2,600 | 2,00 |
| 24 | 14 | 36,1 | 5,5 | 3,160 | 2,22 |
| 25 | 14 | 42,0 | 3,4 | 3,060 | 2,92 |
| 26 | 15 | 43,6 | 6,4 | 3,540 | 2,76 |
| 27 | 14 | 47,8 | 5,3 | 3,460 | 3,08 |
| 28 | 14 | 49,9 | 8,1 | 3,325 | 3,20 |
| 29 | 13 | 56,6 | 5,8 | 3,120 | 4,10 |
| 30 | 13 | 58,0 | 7,5 | 3,560 | 3,20 |
| 31 | 12 | 65,2 | 4,7 | 4,050 | 4,38 |
| 32 | 15 | 67,0 | 3,8 | 3,770 | 3,89 |
| 33 | 15 | 63,6 | 5,3 | 4,120 | 3,45 |
| 34 | 15 | 67,3 | 6,4 | 4,760 | 2,14 |
| 35 | 14 | 77,6 | 5,3 | 4,660 | 3,92 |
| 36 | 14 | 84,1 | 9,2 | 3,980 | 3,78 |
| 37 | 13 | 85,5 | 5,9 | 4,080 | 3,70 |
| 38 | 13 | 92,0 | 7,2 | 4,835 | 4,97 |
| 39 | 14 | 104,2 | 4,8 | 5,220 | 7,38 |
| 40 | 12 | 92,5 | 6,8 | 4,230 | 5,40 |
| 41 | 12 | 105,0 | 7,5 | 3,600 | 4,18 |
| 42 | 12 | 107,8 | 6,0 | 3,900 | 4,46 |
| 43 | 10 | 115,5 | 4,2 | 4,130 | 4,70 |
| 44 | 11 | 119,5 | 5,2 | 3,080 | 3,06 |
| 45 | 10 | 119,9 | 6,8 | 3,340 | 3,06 |
| 46 | 8 | 120,1 | 7,7 | 3,630 | 3,02 |
| 47 | 8 | 124,5 | 5,5 | 3,870 | 3,34 |
| 48 | 7 | 133,0 | 6,3 | 3,830 | 3,56 |
| 49 | 7 | 133,1 | 2,5 | 3,870 | 3,10 |
| 50 | 7 | 124,9 | 4,8 | 4,080 | 3,62 |
| 51 | 6 | 141,3 | 6,9 | 4,310 | 4,24 |
| 52 | 6 | 146,5 | 6,9 | 5,500 | 4,40 |
| 53 | 6 | 153,8 | 4,7 | 4,900 | 4,10 |
| 54 | 6 | 158,2 | 10,4 | 5,000 | 4,64 |
| 55 | 5 | 184,4 | 7,1 | 5,900 | 4,54 |
| 56 | 6 | 163,2 | 7,8 | | 4,38 |
| 57 | 6 | 179,2 | 9,1 | | 6,54 |
| 58 | 5 | 178,5 | 4,4 | | 5,40 |
| 59 | 5 | 185,2 | 5,4 | | 5,60 |
| 60 | 5 | 187,4 | 2,6 | 3,400 | 5,60 |
| 65 | 5 | 194,2 | 6,6 | 1,400 | 1,40 |
| 70 | 5 | 201,0 | 7,3 | | 1,36 |
| 80 | | | | 3,500 | |
| 90 | 5 | 271,4 | 11,7 | | 3,52 |

Tab.7: SM-, GH- und Insulinwerte männlicher Ratten

| Alterstag | n | SM $\bar{x}$(U/ml) | ΔSM Ø10T/10 | GH $\bar{x}$(ng/ml) | Insulin $\bar{x}$(uU/ml) |
|---|---|---|---|---|---|
| 15 | 25 | 0,264 | | 7,0 | 10,0 |
| 17 | 20 | 0,283 | | 7,8 | 7,5 |
| 19 | 20 | 0,340 | | 7,0 | 15,5 |
| 20 | | | 0,0172 | | |
| 21 | 20 | 0,356 | 0,0215 | 5,8 | 13,5 |
| 22 | 20 | 0,399 | 0,0260 | 6,4 | 12,5 |
| 23 | 19 | 0,395 | 0,0259 | 6,4 | 16,0 |
| 24 | 19 | 0,453 | 0,0308 | 5,2 | 16,0 |
| 25 | 20 | 0,436 | 0,0364 | 5,2 | 16,5 |
| 26 | 16 | 0,484 | 0,0392 | 6,3 | 14,0 |
| 27 | 14 | 0,543 | 0,0411 | 7,0 | 19,0 |
| 28 | 14 | 0,570 | 0,0444 | 7,6 | 14,5 |
| 29 | 13 | 0,648 | 0,0457 | 5,6 | 16,5 |
| 30 | 13 | 0,712 | 0,0532 | 4,8 | 22,0 |
| 31 | 12 | 0,748 | 0,0528 | 5,8 | 16,5 |
| 32 | 15 | 0,810 | 0,0516 | 6,2 | 14,5 |
| 33 | 15 | 0,839 | 0,0566 | 5,0 | 13,5 |
| 34 | 15 | 0,910 | 0,0555 | 6,4 | 16,5 |
| 35 | 14 | 0,968 | 0,0558 | 5,8 | 25,0 |
| 36 | 14 | 1,012 | 0,0564 | 7,8 | 18,5 |
| 37 | 13 | 1,059 | 0,0636 | 7,4 | 19,5 |
| 38 | 13 | 1,136 | 0,0615 | 7,4 | 13,5 |
| 39 | 14 | 1,203 | 0,0513 | 7,4 | 19,5 |
| 40 | 12 | 1,270 | 0,0513 | 7,0 | 11,5 |
| 41 | 12 | 1,312 | 0,0507 | 6,2 | 27,5 |
| 42 | 12 | 1,446 | 0,0418 | 8,6 | |
| 43 | 11 | 1,454 | 0,0450 | 8,2 | 17,5 |
| 44 | 11 | 1,460 | 0,0450 | 7,8 | 15,5 |
| 45 | 10 | 1,481 | 0,0337 | 18,0 | 25,0 |
| 46 | 8 | 1,519 | 0,0312 | 23,4 | 32,0 |
| 47 | 8 | 1,540 | 0,0174 | 28,0 | 36,0 |
| 48 | 7 | 1,586 | 0,0192 | 37,0 | 23,5 |
| 49 | 7 | 1,603 | 0,0206 | | 17,0 |
| 50 | 7 | 1,607 | 0,0208 | | 18,5 |
| 51 | 6 | 1,642 | 0,0187 | 55,0 | 9,5 |
| 52 | 6 | 1,620 | 0,0189 | | 22,5 |
| 53 | 6 | 1,646 | 0,0151 | | 30,0 |
| 54 | 6 | 1,666 | 0,0146 | 59,0 | 16,6 |
| 55 | 5 | 1,689 | 0,0163 | | |
| 56 | 6 | 1,706 | | 55,0 | 17,0 |
| 57 | 6 | 1,729 | | | 47,0 |
| 58 | 5 | 1,737 | | 30,0 | 19,0 |
| 59 | 5 | 1,749 | | | 44,0 |
| 60 | 5 | 1,770 | 0,0131 | 19,0 | 22,0 |
| 65 | 5 | 1,853 | 0,0079 | 7,0 | 19,5 |
| 70 | 5 | 1,849 | | 7,4 | 23,0 |
| 80 | | | 0,0011 | | |
| 90 | 5 | 1,827 | | 5,4 | 27,0 |

Tab.8: DHEA-, T- und Prl-Werte männlicher Ratten

| Alterstag | n | DHEA $\bar{x}$(ng/dl) | T $\bar{x}$(ng/dl) | Prl $\bar{x}$(ng/ml) |
|---|---|---|---|---|
| 15 | 25 | 110,85 | 71,3 | 6,70 |
| 17 | 20 | 98,50 | 48,6 | 6,40 |
| 19 | 20 | 80,90 | 47,8 | 6,00 |
| 21 | 20 | 54,30 | 45,1 | 5,40 |
| 22 | 20 | 25,50 | 43,3 | 5,30 |
| 23 | 19 | 23,50 | 41,2 | 5,10 |
| 24 | 19 | 15,50 | 39,4 | 4,80 |
| 25 | 20 | 11,60 | 38,0 | 4,60 |
| 26 | 16 | 0,00 | 34,6 | 4,30 |
| 27 | 14 | 0,00 | 31,2 | 4,00 |
| 28 | 14 | 0,00 | 33,7 | 3,70 |
| 29 | 13 | 0,00 | 16,6 | 3,80 |
| 30 | 13 | 0,00 | 0,0 | 4,40 |
| 31 | 12 | 0,00 | 0,0 | 4,70 |
| 32 | 15 | 0,00 | 0,0 | 4,80 |
| 33 | 15 | 0,00 | 0,0 | 5,00 |
| 34 | 15 | 0,00 | 0,0 | 6,50 |
| 35 | 14 | 0,00 | 9,9 | 7,30 |
| 36 | 14 | 0,00 | 26,4 | 7,60 |
| 37 | 13 | 0,00 | 25,5 | 8,10 |
| 38 | 13 | 32,90 | 35,1 | 6,70 |
| 39 | 14 | 46,00 | 81,5 | 6,00 |
| 40 | 12 | 77,10 | 98,0 | 5,80 |
| 41 | 12 | 106,40 | 113,4 | 5,30 |
| 42 | 12 | 81,90 | 92,2 | 5,00 |
| 43 | 11 | 82,50 | 126,4 | 4,70 |
| 44 | 11 | 32,30 | 133,1 | 4,35 |
| 45 | 10 | 41,80 | 134,1 | 4,00 |
| 46 | 8 | 102,20 | 140,4 | 4,15 |
| 47 | 8 | 163,20 | 140,4 | 4,60 |
| 48 | 7 | 181,60 | 152,4 | 5,30 |
| 49 | 7 | 199,20 | 160,9 | 6,00 |
| 50 | 7 | 216,90 | 181,3 | 4,70 |
| 51 | 6 | 222,40 | 251,0 | 4,78 |
| 52 | 6 | 221,20 | 278,7 | 5,10 |
| 53 | 6 | 225,50 | 318,3 | 5,10 |
| 54 | 6 | 257,90 | 308,8 | 5,10 |
| 55 | 5 | 259,30 | 301,2 | 5,90 |
| 56 | 6 | 268,20 | 348,0 | 6,40 |
| 57 | 6 | 247,50 | 376,6 | 7,10 |
| 58 | 5 | 204,20 | 368,5 | 7,30 |
| 59 | 5 | 189,70 | 361,6 | 6,90 |
| 60 | 5 | 185,40 | 356,2 | 6,50 |
| 65 | 5 | 106,80 | 350,6 | 5,10 |
| 70 | 5 | 98,90 | 287,2 | 3,98 |
| 90 | 5 | 96,00 | 280,9 | 4,00 |

Abkürzungen:

Neben den international gebräuchlichen Einheiten und Abkürzungen wurden von uns folgende Kürzel und Zeichen verwendet.

| | |
|---|---|
| Abb. | Abbildung |
| AK | Antikörper |
| $B_x/B_o$ | Counts der verschiedenen Standard-verdünnungen |
| cpm | counts per minute |
| d | Alterstage |
| DHEA | Dehydroepiandrosteron |
| DNS | Desoxyribonucleinsäure |
| E | Einheit |
| FSH | Follikel-stimulierendes Hormon |
| G bzw. $\Delta$G | Gewicht bzw. Gewichtswachstums-geschwindigkeit |
| GH | Growth hormone (Wachstumshormon) |
| h | human-, humanes- |
| hCG | Humanes Choriongonadotropin |
| i.e.S. | im engeren Sinn |
| i.U. | international units |
| n | Probenanzahl bzw. Zahl der unter-suchten Tiere |
| L bzw. $\Delta$L | Länge bzw. Längenwachstumsge-schwindigkeit |
| LH | Luteinisierendes Hormon |
| MEZ | Mitteleuropäische Zeit |
| NIAMD | National Institutes of Arthritis and Metabolic Diseases Distribu-tion Office |
| NSILA | non-suppressible insulin like activity |
| PEG | Polyäthylenglykol |
| Prl | Prolaktin |
| RIA | Radioimmunoassay |
| RNS | Ribonucleinsäure |
| r | rat-. Ratten- |

| | |
|---|---|
| s | Standardabweichung |
| SM bzw. $\Delta$SM | Somatomedin bzw. Somatomedinänderungsgeschwindigkeit |
| T | Testosteron |
| TSH | Thyreotropin/Thyroidea-stimulierendes Hormon |
| U | counts der unspezifischen Bindung |
| U/min | Umdrehungen pro Minute |
| v.a. | vor allem |
| $\bar{x}$ | Durchschnittswert |
| z.T. | zum Teil |

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

AHREN, K., HJALMARSON, A. and ISAKSSON, O.: Effects of growth hormone on amino acid transport and protein synthesis in the isolated working rat heart.
Acta Physiol.Scand. 76, 23 A (1969).

ALMQUIST, S. and RUNE, I.: Studies on sulfation factor (SF) activity of human serum: The variation of serum SF with age.
Acta Endocrinol.(Kbh.) 36, 566-576 (1961).

ANTLIFF, H.R., PRASAD, M.R.N. and MEYER, R.K.:
Prov.Soc.Exp.Biol.Med. 103, 77 (1960).

BINOUX, M., HOSSENLOPP, P., LASSARRE, C. and SEURIN, D.: Somatomedin production by rat liver in organ culture. I.Validity of the technique. Influence of the released material on cartilage sulphation. Effects of growth hormone and insulin.
Acta Endocrinol. 93, 73-82 (1980).

BIRGE, C.A., PEAKE, G.T., MARIZ, I.K. and DAUGHADAY, W.H.: Radioimmunoassayable growth hormone in the rat pituitary gland: Effect of age, sex and hormonal states.
Endocrinology 81, 195-204 (1967).

BIRKBECK, J.A.: Growth in juvenile diabetes mellitus.
Diabetologia 8, 221-224 (1972).

BLAZQUEZ, E., SIMON, F.A., BLAZQUEZ, M. and FOA, P.P.: Changes in serum growth hormone levels from foetal to adult age in the rat.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 147, 780 (1974).

BLOCH, G.J., MASKEN, J., KRAGT, C.L. and GANONG, W.F.: Effect of testosterone on plasma LH in male rats of various ages.
Endocrinology 94, 947-951 (1974)

BOUMAN, P.R. and BOSBOOM, R.S.: Effects of growth hormone and of hypophysectomy on the release of insulin from rat pancreas in vitro.
Acta Endocrinol. 50, 202-212 (1965).

BREITNER, R.: Einfluß von Somatostatin auf das Wachstum und das Wachstum beeinflussende Hormone bei männlichen Ratten.
Dissertation, Tübingen 1981, in press.

CANALIS, E.M., HINTZ, R.L., DIETRICH, J.W., MAINA, D.M. and RAISZ, L.G.: Effect of somatomedin and growth hormone on bone collagen synthesis in vitro.
Metabolism 26, 1079-1087 (1977).

CAVALLI-SFORZA, L.: Grundbegriffe der Biometrie, insbesondere der statistischen Methoden bei der Wertbemessung biologisch wirksamer Substanzen.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1964.

CHEN, J.C., ZORN, E.M., HALLBERG, M.C. and WIELAND, R.G.: Antibodies to testosterone-3-bovine serum albumin, applied to assay of serum 17 ß-ol androgens.
Clin.Chem. 17, 581-584 (1971).

CLEMENS, I.A., MINAGUCHI, H., STORY, R., VOOGT, J.L. and MEITES, J.:
Neuroendocrinology 4, 150 (1969).

CLEMMONS, D.R., HINZ, R.L., UNDERWOOD, L.E. and VAN WYK, J.J.: Common mechanism of action of somatomedin and insulin on fat cells.
Isr.J.Med.Sci. 10 (10), 1254-1262 (1974).

COLLINS, E.J. and BAKER, V.F.: Growth hormone and radiosulfate incorporation in costal cartilage. III.Characteristics of the growth hormone response.
Acta Endocrinol.(Kbh.) 37, 176-182 (1961).

COPELAND, K.C., PAUMIER, L. and SIZONENKO, P.C.: The secretion of adrenal androgens and growth patterns of patients with hypogonadotrophic hypogonadism and idiopattric delayed puberty. I.Pediatrics 91, 985 (1977).

CUTLER, G.B.jr., GLENN, M., BUSH, M., HODGEN, G.D., GRAHAM, C.E. and LORIAUX, D.L.: Adrenarche: A survey of rodents, domestic animals, and primates.
Endocrinology 103, 2112-2118 (1978).

DAUGHADAY, W.H., SALMON, W.D. and ALEXANDER, F.: Sulfation factor activity of sera from patients with pituitary disorders.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 19, 743-758 (1959).

DAUGHADAY, W.H. and MARIZ, J.K.: Conversion of prolin-U-$^{14}$C to labelles hydroxyproline by rat cartilage in vitro: effects of hypophysectomy, growth hormone and cortisol.
J.Lab.Clin.Med. 59, 741-752 (1962).

DAUGHADAY, W.H. and REEDER, C.: Synchronous activation of DNA synthesis in hypophysectomized rat cartilage by growth hormone.
J.Lab.Clin.Med. 68, 357-368 (1966).

DAUGHADAY, W.H., PHILLIPS, L.S. and MUELLER, M.C.: The effects of insulin and growth hormone on the release of somatomedin by the isolated rat liver.
Endocrinology 98, 1214-1219 (1976).

DE JONG, F.H. and SHARPE, R.M.:
The onset and establishment of spermatogenesis in rats in relation to gonadotropin and testosterone levels.
J.Endocrinol. 75, 197-207 (1977).

DESBUQUOIS, B. and AURBACH, G.D.: Use of polyethylene glycol to separate free and antibody-bound peptide hormones in radioimmunoassay. J.Clin.Endocrinol.Metab. 33, 732-738 (1971).

DICKERMAN, E., DICKERMAN, S. and MEITES, J.: Influence of age, sex and oestrus cycle on pituitary and plasma growth hormone levels in rats. In: Growth Hormone p.252-260 (Eds.A. PECILE and E.E.MULLER), Exerpta Medica Found.Amsterdam (1972).

DÖHLER, K.D. and WUTTKE, W.: Serum LH, FSH, prolactin and progesterone from birth to puberty in female and male rats. Endocrinology 94, 1003 (1974).

DÖHLER, K.D. and WUTTKE, W.: Changes with age in levels of serum gonadotropins, prolactin, and gonadal steroids in prepubertal male and female rats. Endocrinology 97, 898-907 (1975).

DUCHARME, J.R., FOREST, M.G., DE PERETTI, E., SEMPE, M., COLLU, R. and BERTRAND, J.: Plasma adrenal and gonadal sex steroids in human pubertal development. J.Clin.Endocrinol.Metab. 42, 468-476 (1976).

DUNN, J.D., SCHINDLER, W.J., HUTCHINS, M.D., SCHEVING, L.E. and TURPEN, C.: Daily variation in rat growth hormone concentration and the effect of stress on periodicity. Neuroendocrinology 13, 69-78 (1973).

EVANS, H.M. and LONG, J.A.: The effect of the anterior lobe of the hypophysis administered intraperitoneally upon growth and the maturity and oestrus cycle of the rat. Anat.Rec. 21, 62-63 (1921).

FAIMAN, C. and WINTER, J.S.D.: Gonadotropins and sex hormone patterns in puberty: Clinical data, in: Controll of the Onset of Puberty (GRUMBACH, M.M., GRAVE, G.D. and MAYER, F.E.,eds.) pp. 32-61, Wiley, New York (1974).

FALKNER, F. and TANNER, J.M.: Human Growth Vol. 1-3 Plenum Press, New York and London (1978)

FINKELSTEIN, J.W., ROFFWARG, H.P., BOYAR, R.M., KREAM, J. and HELLMAN, L.: Age-related change in the twenty-four hour spontaneous secretion of growth hormone.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 35, 665-670 (1972).

FROESCH, E.R., BÜRGI, H., MÜLLER, W.A., HUMBEL, R.E., JACOBS, A. and LABHART, A.: Nonsuppressible insulin-like activity of human serum: Purification, physiochemical and biological properities and its relation to total serum ILA.
Rec.Prog.Horm.Res. 23, 565-616 (1967).

FROHMAN, L.A., GILLIVRAY, M.H. and ACETO, T.jr.: Acute effects of human growth hormone on insulin secretion and glucose utilization in normal and growth hormone deficient subjects.
J.Clin.Endocrinol. 27, 561-567 (1967).

GOOMER, N., SAXENA, R.N. and SHETH, A.R.: Correlation of hypothalamic LHRH, pituitary LH and plasma LH in developing rats.
Endocrinol. 70, 131-141 (1977).

GRANT, D.B., HAMBLEY, J., BECKER, D. and PIMSTONE, B.: Reduced sulphation factor in undernourished children.
Arch.Dis.Child. 48, 596-600 (1973).

GRODSKY, G.M., BENETT, L., BATTS, A., MC WILLIAMS, N. and VCELLA, C.: Insulin secretion from isolated perfused pancreas.
Fed.Proc. 21, 202 (Abstract) (1962).

GROTA, L.J.: Effects of age and experience on plasma testosterone.
Neuroendocrinology 8, 136-143 (1971).

GUPTA, D., RAGER, K., ATTANASIO, A., KLEMM, W. and EICHNER, M.: Sex steroid hormones during multiphase pubertal developments.
J.Steroid Biochem. 6, 859-868 (1975a).

GUPTA, D., RAGER, K., ZARZYCKI, J. and EICHNER, M.: Levels of Luteinizing Hormone, FSH, testosterone and dihydrotestosterone in the circulation of sexually naturing intact male rats and after orchidectomy and experimental bilateral cryptorchidism.
J.Endocrinol. 66, 183-193 (1975b).

HALES, C.N. and RANDLE, P.J.: Immunoassay of insulin with insulin-antibody precipitate.
Biochem.J. 88, 137 (1963).

HANSEN, A.P. and JOHANSEN, K.: Diurnal patterns of blod glucose, serum free fatty acids, insulin, glucagon and growth hormone in normals and juvenile diabetics.
Diabetologia 6, 27-33 (1970).

HILDEBRAND, P.H.: Wachstum und wachstumsbeeinflussende Hormone bei männlichen Ratten.
Dissertation, Tübingen 1981, in press.

HILL, D.J., FRANCIS, M.J.O. and MILNER, R.D.G.: Actions of rat prolactin on plasma somatomedin levels in the rat and on somatomedin release from perfused rat liver.
J.Endocrinol. 75, 137-143 (1977).

HINTZ, R.L., CLEMONS, D.R., UNDERWOOD, L.E. and VAN WYK, J.J.: Competitive binding of somatomedin to the insulin rece tors of adipocytes, chondrocytes and liver membranes. Proc.Natl.Acad.Sci. U.S.A. 69, 2351-2353 (1972).

HOPPER, B.R. and YEN, S.S.C.: Circulating concentrations of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate during puberty. J.Clin.Endocrinol.(Kbh) 40, 458-461 (1975).

ILLIG, R. and PRADER, A.: Effect of testosterone on growth hormone secretion in patients with anorchia and delayed puberty. J,Clin.Endocrinol. 30, 615 (1970).

JEFFERSON, L.S. and KORNER, A.: A direct effect of growth hormone on the incorporation of precursors into proteins and nucleid acids of perfused rat liver. Biochem.J. 104, 826-832 (1967).

KANTERO, R.L., WIDE, L. and WIDHOLM, O.: Serum growth hormone and gonadotropins and urinary steroids in adolescent girls. Acta Endocrinol. 78, 11-21 (1975).

KLEBER, H.J.: Periphere Hormone und ihre Beziehung zum Wachstum bei der weiblichen Ratte. - eine querschnittliche Studie - Dissertation, Tübingen 1982, in press.

KNORR, D.W., VANHA-PERTTULA, T. and LIPSETT, M.B.: Structure and function of rat testis through pubescence. Endocrinol. 86, 1298-1304 (1970).

KORTH-SCHUTZ, S., LEVINE, L.S. and NEW, M.I.: Serum androgens in normal prepubertal children and in children with precocious adrenarche. J.Clin.Endocrinol.Metab. 42, 117-124 (1976).

KOSTYO, J.L.: Rapid effects of growth hormone on amino acid transport and protein synthesis. Ann.N.Y.Acad.Sci. 148, 389 (1968).

KOSTYO, J.L., UTHNE, K., REAGAN, C.R. and GIMPEL, L.P.: Comparison of the effects of growth hormone and somatomedin on sceletal muscle metabolism. In: Advance in human growth research (S.RAITI) DHEW Publication No.(NIH) 74-612, pp.127-134, (1973).

KOSTYO, J.L. and ISAKSSON, O.: Growth hormone and the regulation of somatic growth. Int.Rev.Physiol. 13, 255-274 (1977).

LARON, Z., PERTZELAN, A. and MANNHEIMER, S.: Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone: A new inborn error of metabolism? Jsr.J.Med.Sci. 2, 152-155 (1966).

LEE, V.W.K., DE KRETSER, D.M., HUDSON, B. and WANG,C.: Variations in serum FSH, LH and testosterone levels in male rats from birth to sexual maturity. J.Reprod.Fert. 42, 121-126 (1975a).

LEE, P.A., KOWARSKI, A., MIGEON, C.J. and BLIZZARD, R.M.: Lack of correlation between gonadotropin and adrenal androgen levels in agonadal children. J.Clin.Endocrinol.Metab. 40, 664-669 (1975b).

LEE, P.A. and MIGEON, C.J.: Puberty in boys: Correlation of plasma levels of gonadotropins (LH, FSH), androgens (testosterone, androstenedione, dehydroepiandrosterone and its sulfate), estrogens (estrone and estradiol) and progestins (progesterone and 17-alpha Hydroxyprogesterone).
J.Clin.Endocrinol.Metab. 41, 556-562 (1975c).

LUFT, R. and CERASI, E.: Effect of human growth hormone on insulin production in panhypopituitarism.
Lancet 2, 124-126 (1964).

MALAISSE, W.J., MALAISSE-LAGAE, F. and WRIGHT, P.H.: Effect of growth hormone on insulin secretion.
Am.J.Physiol. 215, 423-428 (1968).

MARTIN, L.G., CLARK, J.W. and CONNOR, TH.B.: Growth hormone secretion enhanced by androgens.
J.Clin.Endocrinol. 28, 425 (1968).

MC CONAGHEY, P.J.: The production of sulphation factor by rat liver.
J.Endocrinol. 52, 1-9 (1972a).

MC CONAGHEY, P.J. and DEHNEL, J.M.: Preliminary studies of "sulphation factor" production by rat kidney.
J.Endocrinol. 52, 587-588 (1972b).

MC CULLAGH, D.R.: Dual endocrine activity of the testes
Science 76, 19-20 (1932).

MC GILLIVRAY, M., KOLOTHIN, M. and MUNSCHAUER, R.: Enhanced linear growth responses in hypopituitary dwarfs treated with growth hormone androgens versus growth hormone alone.
Pediat.Res. 8, 103 (1974).

MEITES, J. and NICOLL, C.S.:
Ann.Rev.Physiol. 28, 57 (1966).

MIYACHI, Y., NIESCHLAG, E. and LIPSETT, M.B.: The secretion of gonadotropins and testosterone by the neonatal male rat.
Endocrinology 92, 1-5 (1973).

MOMBRAY, J., DAVIES, J.A., BATES, D.J. and JONES, C.: Growth hormone, cyclic nucleotides and the rapid control of translation in heart muscle.
Biochem.J. 152, 583-592 (1975).

MONBON, M., LORAST, B., REBOUD, J.P. and BERTRAND, J.: Binding and metabolism of testosterone in the rat brain during sexual maturation; I.Macromolecular binding of androgens.
J.Steroid Biochem. 5, 417-423 (1974).

NEGRO-VILAR, A., KRULICH, L. and MC CANN, S.M.: Changes in serum prolactin and gonadotropins during sexual development of the male rat.
Endocrinology 93, 660-664 (1973).

NIALL, H.D., HOGAN, M.L., TREGEAR, G.W., SEGRE, G.V., HWANG, P. and FRIESEN, H.: The chemistry of growth hormone and the lactogenic hormones.
Rec.Prog.Horm.Res. 29, 387-416 (1973).

ODELL, W.D., SWERDLOFF, R.S., BAIN, J., WOLLESEN, F. and GROVER, P.K.: The effect of sexual maturation on testicular reponse to LH stimulation of testosterone secretion in the intact rat.
Endocrinology 95, 1380-1384 (1974).

PARLOW, A.F.: Human pituitary growth hormone, adrenocorticotropic hormone, follicle stimulating hormone, and luteinizing hormone concentrations in relation to age and sex, as revealed by biological assays. In: Advances in Growth Hormone Research (s.RAITI, ed.) p.658, DHEW Publication No. (NIH) 74-612 (1973).

PASQUALINI, R.: Prensa Med.Arg. 49, 2658 (1953).

PERETTI, E. and FOREST, M.G.: Unconjugated dehydroepiandrosterone plasma levels in normal subjects from birth to adolescence in human: The use of a sensitive radioimmunoassay. J.Clin.Endocrinol.Metab. 43, 982 (1976).

PHILLIPS, L.S., HERINGTON, A.C. and DAUGHADAY, W.H.: Somatomedin stimulation of sulfate incorporation in porcine costal cartilage discs. Endocrinology 94, 856-863 (1974).

PHILLIPS, L.S. and YOUNG, H.S.: Nutrition and Somatomedin. I.Effect of fasting and refeeding on serum somatomedin activity and cartilage growth activity in rats. Endocrinology 99, 304-314 (1976 a).

PHILLIPS, L.S. and YOUNG, H.S.: Nutrition and Somatomedin. II.Serum somatomedin activity in streptozotozin-diabetic rats. Diabetes 25, 516-527 (1976 b).

PHILLIPS, L.S. and ORAWSKI, A.T.: Nutrition and Somatomedin. III.Diabetic control, somatomedin and growth in rats. Diabetes 26, 864-869 (1977).

PIMSTONE, B.L., WITTMANN, W., HANSEN, J.D.L. and MURRAY, P.: Growth hormone and kwashiorkor. Lancet 2, 779-780 (1966).

POND, H.: Some aspects of growth in diabetic children. Postgrad.Med.J.(Suppl.) 46, 616-623 (1970).

RAITI, S., TRIAS, E., LEVITSKY, C. and GROSSMAN, M.S.: Oxandrolone and human growth hormone. Am.J.Dis.Child. 128, 597 (1973).

RANKE, M.B., STANLEY, C.A., RODBARD, D., BAKER, L., BONGIOVANNI, A.M. and PARKS, J.: Sex differences in binding of human growth hormone to isolated rat hepatocytes. Proc.Natl.Acad.Sci.USA 73, pp 847 (1976).

RANKE, M.B., BREITNER, R., HILDEBRAND, P., RUDOLPH, C., GUPTA, D.: Effects of long-term treatment with somatostatin (SRIF) on growth and various circulating hormones in the male rat. Neuroendocrinol.Lett.3No. 4, (1981).

REITER, E.O., FULDAUER, V.G. and ROOT, A.W.: Secretion of the adrenal androgen, dehydroepiandrosterone sulfate, during normal infancy, childhood and adolescence in sick infants and in children with endocrinologic abnormalities. J.Pediatr. 90, 766-770 (1977).

RESKO, J.A., FEEDER, H.H. and GOY, R.W.: Androgen concentrations in plasma and testis of developing rats. J.Endocr. 40, 485-491 (1968).

RIVAROLA, M.A., SNIPES, CH.A. and MIGEON, C.J.: Concentrations of androgen in systemic plasma of rats, guinea pigs, salamanders and pigeons. Endocrinology 82, 115-121 (1968).

RODBARD, D., RUDER, H.J., VAITUKAITIS, J. and JACOBS, H.S.: Mathematical analysis of kinetics of radioligand assays: improved sensitivity obtained by delayed addition of labeled ligand. J.Clin.Endocrinol. 33, 343-355 (1971).

RUDOLPH, C.: Einfluß von Cyproteronacetat auf Wachstum und das Wachstum beeinflussende Hormone männlicher Ratten während der Entwicklung. Dissertation Fachbereich Medizin, Universität Tübingen, in press.

SALMON, W.D.jr. and DAUGHADAY, W.H.: A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. J.Lab.Clin.Med. 49, 825-836 (1957).

SALMON, W.D.jr., DU VALL, M.R. and THOMPSON, E.Y.: Stimulation by insulin in vitro of incorporation of ($^{35}$S)-sulfate and ($^{14}$C)-leucine into proteinpolysaccharide complexes, ($^{3}$H)-uridine into RNA and ($^{3}$H)-thymidine into DNA of costal cartilage from hypophysectomized rats. Endocrinology 82, 493-499 (1968).

SALTER, J. and BEST, C.H.: Insulin as a growth hormone. Br.med.J. 2, 353-356 (1953).

SIZONENKO, P.C. and PAUNIER, L.: Hormonal changes in puberty. III.Correlation of plasma dehydroepiandrosterone, testosterone, FSH and LH with stages of puberty and bone age in normal boys and girls and in patients with Addison's disease or hypogonadism or premature or late adrenarche. J.Clin.Endocrinol.Metab. 41, 894-904 (1975).

SMITH, E.R., DAMASSA, D.A. and DAVIDSON, J.J.M.: Feedback regulation and male puberty: Testosterone-luteinizing hormone relationships in the developing rat. Endocrinology 101, 173-180 (1977).

SPENCER, E.M.: An in vivo model to study the regulation of serum somatomedin activity in rats. In: GIORDANO, G., VAN WYK, J.J. and MINUTO, F. (eds.): Somatomedins and growth. Proceedings of the Serono Symposia, Vol.23, 271-276, Academic Press (London, New York, San Francisco), (1979).

STEINBECK, H. and NEUMANN, F.: Influence of the antiandrogen cyproterone and its acetate on testicular function, onset of puberty and bone growth and maturation. Proc.IIIrd Int. Congr. on hormonal steroids, Hamburg 1970. Excerpta Medica pp 1007 (1971).

STROSSER, M.T. and MIAHLE, P.: Growth hormone secretion in the rat as a function of age. Horm.Metab.Res. 7, 275 (1975).

STUART, M.C., LAZARUS, L. MOORE, S. and SMYTHE, G.A.: Somatomedin production in the neonatal rat. Horm.Metab.Res. 8, 442-445 (1976).

SWERDLOFF, R.S., WALSH, P.C., JACOBS, H.S. and ODELL, W.D.: Serum LH and FSH during sexual maturation in the male rat: Effect of castration and cryptorchidism. Endocrinology 88, 120-128 (1971).

TANNENBAUM, G.S. and MARTIN, J.B.: Evidence for an endogenous ultradian rhythm governing growth hormone secretion in the rat. Endocrinology 98, 562-570 (1976).

TANNER, J.M.: Growth and adolescence. 2nd. edu., Blackwell Scientific Publ., Oxford (1962).

TARTELLIN, M.F., SHRYNE, J.E. and GORSKI, R.A.: Patterns of body weight change in rats following neonatal hormone manipulation: A "critical period" for androgen-induced growth increases. Acta Endocrinol. 79, 177-191 (1975).

TATO, L., DU CAJU, M.V.L., PREVOT, C. and RAPPAPORT, R.: Early variations of plasma somatomedin activity in the newborn.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 40, 534-536 (1975).

THOMPSON, R.G., RODRIGUEZ, A., KOWARSKI, A., MIGEON, C.J. and BLIZZARD, R.M.: Integrated concentrations of growth hormone correlated with plasma testosterone and bone age in preadolescent and adolescent males.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 35, 334-337 (1972).

UNDERWOOD, L.E., HINTZ, R.L., VOINA, S.J. and VAN WYK, J.J.: Human somatomedin, the growth hormone dependent sulfation factor, is lipolytic.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 35, 194-198 (1972).

UTHNE, K. and UTHNE, T.: Influence of liver resection on somatomedin (sulfation factor) activity in sera from normal and hypophysectomized rats.
Acta Endocrinol.(Kbh.) 71, 255-264 (1972).

UTHNE, K.: Human somatomedins: purification and some studies on their biological actions.
Acta Endocrinol.Suppl. 175, 1-35 (1973).

UTHNE,K., REAGAN, C.R., GIMPEL, L.P. and KOSTYO, J.L.: Effects of human somatomedin preparations on membrane transport and protein synthesis in the isolated rat diaphragm.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 39(3), 548-554 (1974).

VAN DEN BRANDE, J.L. and DU CAJU, M.V.L.: An improved technique for measuring somatomedin activity in vitro.
Acta Endocrinol.(Kbh.) 75, 223-242 (1974 a).

VAN DEN BRANDE, J.L. and DU CAJU, M.V.L.: Plasma somatomedin activity in children with growth disorders.
In: Advances in Human Growth Hormone Research (s.RAITI, ed.).
DHEW Publ.No.(NIH) 74-612, 98-126 (1974 b).

VAN WYK, J.J., UNDERWOOD, L.E., HINTZ, R.L., CLEMMONS, D.R., VOINA, S.J. and WEAVER, R.P.: The somatomedins: A family of insulin-like hormones under hormone control.
Rec.Prog.Horm.Res. 30, 259-318 (1974).

WILLIAMS, J.P.G. and HUGHES, S.: Somatomedin activity from rat livers perfused with human growth hormone. J.Endocrinol. 63, 585-586 (1974).

WINTER, J.S.D.: Prepubertal and pubertal endocrinology.
In: TANNER, J.M. and FALKNER, F.: Human growth-Postnatal growth, 183-213, Plenum Press, New York (1978).

WU, A., GRANT, D.B., HAMBLEY, J. and LEVI, A.J.: Reduced serum somatomedin activity in patients with chronic liver disease.
Clin.Sci.Mol.Med. 47, 359-366 (1974).

YAMAMOTO, K., TAYLOR, L.M. and COLE, F.E.: Synthesis and release of GH and prolactin from the rat anterior pituitary in vitro as function of age and sex.
Endocrinology 87, 21 (1970).

## Lebenslauf

Am 27.09.1958 wurde ich, Hugo Stützle, als Sohn des Lehrers Hugo Stützle und seiner Frau Elisabeth, geb. Schairer, in Riedlingen Kreis Biberach geboren. Vom Frühjahr 1965 bis Herbst 1968 besuchte ich die Grundschule in Saulgau und wechselte dann auf das städtische Störck-Gymnasium über, wo ich am 04.05.1977 das Zeugnis der Reife erwarb. Im Herbst 1977 begann ich mit dem Studium der Zahnheilkunde an der Universität Tübingen. Das zahnärztliche Staatsexamen bestand ich am 15.12.1982.